RéfleXions Ophtalmologiques

153
mars 2012
Tome 17

Glaucome
Holter tensionnel pour la pression intraoculaire ?
La fluctuation de la pression oculaire et son application pratique

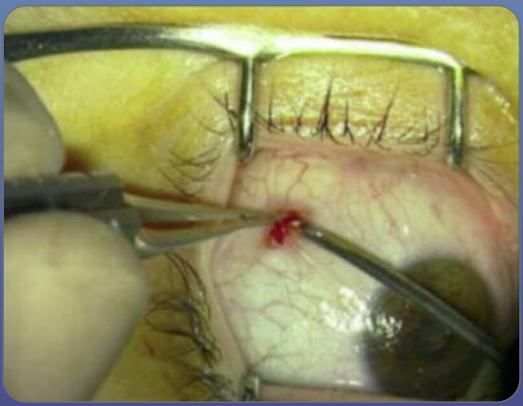
Surface oculaire
Les conservateurs :
focus sur le polyquaternium-1

Chirurgie
Traitement des invasions épithéliales post lasik au laser Yag

6ème Congrès Ophtatlantic
15 et 16 Juin 2012 - La Baule

Dossier

Uvéites : les nouveautés thérapeutiques



Coordination scientifique :
Bahram Bodaghi

ISSN : 1274-5243

JBH santé

De l'information à la formation du spécialiste

Bahram Bodaghi

Université Pierre et Marie Curie - Hôpital Pitié Salpêtrière - Paris

Uvéites : les nouveautés thérapeutiques

L'uvéite est une inflammation oculaire d'intensité variable mais potentiellement cécitante, en l'absence d'une prise en charge appropriée.

La prise en charge de ces affections a beaucoup évolué durant la dernière décennie. Ce numéro thématique de ***Réflexions Ophtalmologiques*** fait le point sur les avancées thérapeutiques les plus significatives qui ont permis d'améliorer le pronostic visuel final des patients.

La relation d'amour et de haine vis-à-vis des corticoïdes n'a jamais été aussi évidente. Malgré une efficacité certaine largement admise, les effets indésirables de cette molécule ont significativement freiné sa prescription par voie systémique au profit d'une administration locale de plus en plus populaire.

Le Pr **Laurent Kodjikian** expose de façon didactique les indications et les limites actuelles d'une telle approche dont le succès dépend entièrement du type de molécule utilisée et de la voie d'administration. Un essai multicentrique contrôlé a permis l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un implant intra-oculaire à libération prolongée de dexaméthasone. Les uvéites de l'enfant restent un sujet de préoccupation de par leur chronicité et la survenue de complications multiples.

Le Dr **Julie Gueudry** expose de façon remarquable la prise en charge graduelle de l'uvéite pédiatrique non infectieuse, en insistant sur l'emploi des biothérapies. Ainsi, les anti-TNF alpha ont transformé le pronostic oculaire de l'arthrite juvénile idiopathique. Leur utilisation ne s'arrête pas aux formes infantiles mais devient également l'étalon or au cours des uvéites rhumatismales de l'adulte.

Le Pr **Dominique Monnet** nous permet de mieux comprendre les nouveaux enjeux thérapeutiques au cours de ces affections fréquentes. L'interféron alpha est une autre alternative immunomodulatrice d'efficacité remarquable dans les cas particulièrement sévères ou réfractaires.

Le Dr **Christine Fardeau** rappelle clairement les principales indications mais également les précautions qui doivent être respectées avec l'interféron. Enfin, la chirurgie sur œil inflammatoire a bénéficié de nombreuses avancées technologiques mais demeure un geste invasif aux conséquences non négligeables, en particulier chez le très jeune enfant atteint de cataracte et les patients souffrant de glaucome réfractaire.

Les progrès pharmacologiques et chirurgicaux permettent une approche thérapeutique moderne de l'uvéite et une prise en charge sur mesure de nos patients.

Directeurs de la rédaction :
Bahram BODAGHI et Pierre-Yves SANTIAGO
Rédacteur en chef : Olivier PRISANT
Conseiller Spécial de la Rédaction : Alain GAUDRIC

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
E-mail : la@jbhsante.fr
Site : http://www.jbhsante.fr
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI
Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Nathalie BOREL
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS
ISSN : 1274-5243
Commission paritaire : 0112 T 81079
Dépôt légal : 1er trim. 2012

Adhérent au CESSIM

SOMMAIRE

2 éléments joints : Encart jeté EBC, Programme Ophtatlantic

UVÉITES : LES NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles …

1 Il est possible de traiter une uvéite intermédiaire non infectieuse bilatérale par :

- ☐ A- collyres corticoïdes
- ☐ B- injection sous-ténonienne
- ☐ C- injection intravitréenne d'ozurdex
- ☐ D- voie orale
- ☐ E- voie intraveineuse

2 Quelle voie d'administration présente les plus hautes concentrations intravitréennes ?

- ☐ A- voie topique
- ☐ B- voie sous-conjonctivale
- ☐ C- voie per os
- ☐ D- voie péribulbaire

3 Une corticothérapie à 1 goutte par jour de dexaméthasone est-elle acceptable en termes de risque de survenue de cataracte chez l'enfant traité pour uvéite associée à une arthrite juvénile idiopathique ?

Oui ☐ *ou Non* ☐

4 Faut-il conseiller un traitement par anticorps anti-TNFα (infliximab ou adalimumab) pour le traitement d'une uvéite associée à une arthrite chronique juvénile plutôt qu'un traitement par le récepteur soluble anti-TNFα (étanercept) ?

Oui ☐ *ou Non* ☐

5 A propos de la chirurgie de la cataracte sur uvéite pédiatrique, cocher les propositions exactes :

- ☐ A- Une baisse visuelle chronique est potentiellement liée à un œdème maculaire
- ☐ B- La phacoexérèse nécessite un excellent contrôle de l'inflammation péri-opératoire
- ☐ C- L'implantation est conseillée chez l'enfant de moins de 5 ans atteint d'arthrite juvénile idiopathique
- ☐ D- Les implants multifocaux sont conseillés au cours des uvéites pédiatriques
- ☐ E- Le tyndallomètre laser est le meilleur moyen de surveiller la réaction inflammatoire post-opératoire

6 La chirurgie filtrante sur uvéite

- ☐ A- Est fréquemment indiquée au cours des uvéites antérieures à cytomégalovirus
- ☐ B- Entraîne une inflammation post-opératoire plus importante qu'après phacoexérèse
- ☐ C- Nécessite volontiers l'application d'antimitotiques
- ☐ D- Une augmentation pressionnelle survenant 3 ans après une sclérectomie profonde non perforante pourrait être résolutive après gonio-poncture
- ☐ E- La cyclodestruction au laser est particulièrement indiquée au cours des uvéites chroniques compliquées de glaucome

Réponses :

1 : **Les bonnes réponses sont B C D E**

2 : **Réponse B**

3 : **Oui**, *il a été montré qu'au delà de 3 gouttes de dexaméthasone par jour le risque de cataracte augmentait significativement.*
Le recours à un traitement par voie générale est alors nécessaire.

4 : **Oui**, *l'étanercept est efficace dans le contrôle de l'arthrite sans pour autant qu'il semble exister une efficacité sur l'uvéite associée.*
Par ailleurs certains cas d'uvéites induites par les anti-TNFα ont étaient plus fréquemment rapportés avec l'étanercept.

5 : **Réponse : A, B et E**

6 : **Réponse : C et D**

Corticothérapie : quelle voie pour quelle indication ?

Laurent Kodjikian - Service d'Ophtalmologie - Hôpital de la Croix Rousse - Lyon

La corticothérapie reste le traitement de référence pour traiter les uvéites. Le prix Nobel pour leur découverte fut attribué en 1950 à Kendall, Reichstein et Hench. Dès 1951, la cortisone fut utilisée en ophtalmologie pour traiter les uvéites aiguës.

Les indications en ophtalmologie de la corticothérapie sont nombreuses et dépassent les uvéites [1].

Dans le cadre des uvéites, les produits et voies d'administration dépendent des types d'uvéite en cause, en sachant qu'il existe de multiples classifications.

Pour simplifier, il est classique de dire que l'on traite par voie topique la quasi majorité des uvéites antérieures, par voie locorégionale (injections sous-ténoniennes, sous-conjonctivales, péri-bulbaires ou intravitréennes – ***Cf Figures*****) les uvéites non infectieuses intermédiaires ou postérieures unilatérales et par voie générale les uvéites non infectieuses intermédiaires ou postérieures bilatérales**. Bien sûr, les exceptions existent car elles dépendent potentiellement du patient et de son choix, de son vécu selon ses antécédents, de l'étiologie de l'uvéite ... Il est ainsi possible de traiter certaines uvéites antérieures par un traitement systémique comme il est possible de traiter certaines uvéites intermédiaires ou postérieures bilatérales par des injections locorégionales aux deux yeux.

La pénétration des corticoïdes selon la voie d'administration a été étudiée dans divers articles [2-7] et fournit les explications théoriques aux indications. Les corticoïdes systémiques entrent dans l'œil au travers de la circulation sanguine par passage des barrières hémato-rétiniennes externe puis interne et subissent une dégradation à type d'hydrolyse localement dans le vitré. En cas d'uvéite, les barrières sont rompues et leur pic d'apparition intraoculaire est plus précoce mais leur élimination est plus rapide. Une perfusion de 500 mg de solumédrol permet d'obtenir une concentration intravitréenne de près de 500 ng/ml et une concentration sérique 10 fois supérieure (5000 ng/ml). Une administration orale de 7,5 mg de dexaméthasone (équivalence anti-inflammatoire de 50 mg prednisone) permet d'obtenir une concentration intravitréenne



Figure 1 : Injection sous-conjonctivale de Triamcinolone

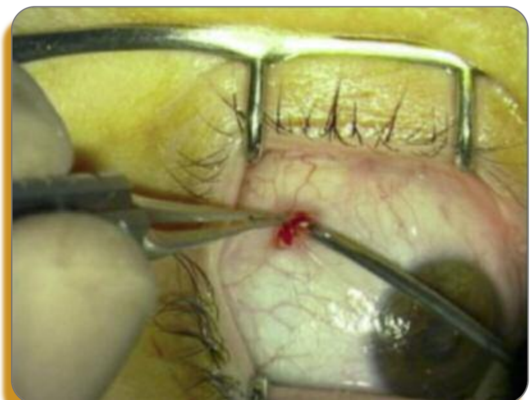


Figure 2 : Injection sous-ténonienne de triamcinolone

mots-clés

Injections sous-ténoniennes, sous-conjonctivales, péri-bulbaires ou intravitréennes, Administration orale ou systémique, Ozurdex



Figure 3 : *Injection péribubaire pré-opératoire d'anesthésiques*



Figure 4 : *Injecteur du système Novadur contenant de la dexaméthasone ou Ozurdex*



Figure 5 : *Injection intravitréenne d'Ozurdex*



Figure 6 : *Ozurdex visualisé à la partie inférieure du fond d'œil*

100 fois inférieure à celle obtenue avec le solumédrol, de près de 5 ng/ml et une concentration sérique 10 fois supérieure à la concentration intravitréenne (60 ng/ml). Par contre une injection péribulbaire de 5 mg de dexaméthasone procure une concentration intravitréenne presque 4 fois supérieure à celle obtenue par 7,5 mg de dexaméthasone *per os* (15 à 20 ng/ml) pour une même concentration sérique (60 ng/ml). Cette meilleure pénétration intravitréenne s'explique facilement par la diffusion transclérale qui s'ajoute à la diffusion sérique. Les mêmes auteurs ont aussi étudié la pénétration intraoculaire après injection sous-conjonctivale de 2,5 mg de dexaméthasone. Une concentration dans l'humeur aqueuse de 900 ng/ml et dans le vitré de 70 ng/ml a été obtenue, la concentration sérique étant de 30 ng/ml. Une injection sous-conjonctivale de 2,5 mg de dexaméthasone permet donc d'obtenir des concentrations intravitréennes respectivement 3 et 12 fois supérieures à celles obtenues par injection péribulbaire de 5 mg de dexaméthasone et absorption per os de 7,5 mg de dexaméthasone. Les concentrations sériques ne sont pas négligeables, de l'ordre de 30 à 60 ng/ml. La concentration dans le liquide sous-rétinien (au cours du décollement de rétine) a été étudiée avec ses 3 voies d'administration avec les mêmes posologies que précédemment. Une concentration de 360 ng/ml (sous-conjonctivale), 80 ng/ml (péribulbaire) et 12 ng/ml (orale) a été retrouvée ; soit d'une part le même ordre de classement et d'autre part des concentrations sous-rétiniennes supérieures aux concentrations intravitréennes, ce qui est une argument favorable pour le traitement des uvéites postérieures (choriorétinites). La même équipe s'est aussi intéressée à la pénétration de la dexaméthasone par voie topique, administrée de façon horaire jusqu'à la chirurgie depuis la veille mais en respectant le temps de sommeil (soit au minimum 12 gouttes administrées). La concentration moyenne de dexaméthasone dans l'humeur aqueuse, dans le vitré et dans le sérum a été de 30 ng/ml, 1 ng/ml et 0.7 ng/ml respectivement. Cette étude nous éclaire sur d'une part la négligeable pénétration dans le segment postérieur des collyres corticoïdes même à forte posologie et d'autre part sur la pénétration dans le segment antérieur 30 fois inférieure par rapport à la voie sous-conjonctivale. Enfin on peut noter que la diffusion sérique par cette voie est insignifiante cliniquement. Un article plus récent [8] a comparé la voie sous-ténonienne et la voie intravitréenne. Les 2 voies sont efficaces pour traiter l'œdème maculaire cystoïde lié à l'uvéite intermédiaire idiopathique (AV, AGF et OCT à 3 et 6 mois identiques). La voie intravitréenne agit plus rapidement mais présente également des complications hypertonisantes plus précoces quand elles sont présentes. En effet, les concentrations intraoculaires obtenues après une injection intravitréenne de 4 mg de triamcinolone ou une injection sous-ténonienne de 40 mg de triamcinolone sont très variables [9, 10], de l'ordre respectivement de 2000 à 7000 ng/ml (intracamérulaire) et de 0 à 5000 ng/ml

(intravitréenne), soit supérieures aux posologies obtenues avec l'injection sous-conjonctivale de 2,5 mg de dexaméthasone (900 ng/ml dans l'humeur aqueuse et 70 ng/ml dans le vitré). Par contre on ne connaît pas la concentration intravitréenne obtenue par une injection sous-conjonctivale de 4 mg de triamcinolone. La voie intravitréenne était jusqu'à l'apparition des implants d'Ozurdex peu utilisée car elle présentait plusieurs inconvénients par rapport aux autres voies d'administration : risque d'endophtalmie et risque hypertonique plus importants et trouble vitréen lié à la triamcinolone empêchant de suivre précisément l'évolution de la hyalite.

Les corticoïdes injectables sont soit sous forme native soit sous forme de dispositif intravitréen à libération prolongée. A l'heure actuel, il n'en existe qu'un qui a obtenu l'AMM américaine (FDA) et européenne (EMEA) pour le traitement des uvéites non infectieuses intermédiaires ou postérieures : il s'agit de l'Ozurdex, distribué par les laboratoires Allergan [11]. L'arrivée de l'Ozurdex®, implant intravitréen biodégradable (Système Novadur) à libération prolongée de dexaméthasone (700 µg) ***(Cf Figures)***, a ouvert la voie à l'utilisation de la dexaméthasone pour traiter le segment postérieur de l'œil. En effet, la dexaméthasone présente une courte demi-vie intraoculaire d'environ 3 heures. Cette courte demi-vie intraoculaire de la dexaméthasone est en fait aisément expliquée par l'hydrosolubilité élevée de cette dernière. La dexaméthasone est de 3 à 5 fois plus soluble dans l'eau que l'acétonide de triamcinolone ou l'acétonide de fluocinolone. Ceci permet à la dexaméthasone d'être administrée dans l'œil sans solvants ou alcool (de type alcool benzylique notamment), potentiellement rétino-toxiques. De plus, la dexaméthasone présenterait une plus faible toxicité oculaire in vitro sur des cellules de la rétine neuro-sensorielle et des cellules de l'épithélium pigmenté en culture versus l'acétonide de triamcinolone et l'acétonide de fluocinolone. Enfin, la fluocinolone et la triamcinolone ont une affinité plus élevée pour le réseau trabéculaire. Ainsi, la dexaméthasone se lie moins au réseau trabéculaire et par conséquent serait moins susceptible d'augmenter la pression intraoculaire. L'Ozurdex a démontré dans une étude prospective randomisée muticentrique contrôlée en double insu [11] son efficacité sur le score de la hyalite à 2 mois, avec un effet significatif persistant à 6 mois.

Ainsi, devant une uvéite antérieure aiguë, il faut prescrire un collyre corticoïde à posologie forte (parfois horaire) et ne pas hésiter dans les formes sévères à compléter par une injection sous-conjonctivale de dexaméthasone ou de bétaméthasone, qui nous l'avons vu procure des posologies intracamérulaires 30 fois supérieures.
Devant une uvéite non infectieuse intermédiaire ou postérieure, on choisira un traitement locorégional plutôt devant une atteinte unilatérale, même si la bilatéralité de l'atteinte n'est pas un critère d'exclusion. Le choix de la voie d'administration, sous-tendu par le paragraphe précédent, dépend largement de l'expérience de l'uvéïtologue prenant en charge le patient. Personnellement, nous avons essayé les injections sous-ténoniennes puis intravitréennes puis sous-conjonctivales, qui nous semblaient au final aussi efficaces que les précédentes mais au prix de moins d'effets secondaires et d'une facilité d'exécution, directement lors de la consultation. Depuis l'arrivée de l'Ozurdex, il est vrai que ce dernier efficace et bien toléré présente l'intérêt majeur médicolégal d'avoir une AMM. Son remboursement est en attente auprès des autorités publiques et ne saurait tarder, nous l'espérons. ■

Conflits d'intérêts : consultant pour les laboratoires Allergan.

RÉFÉRENCES

(1) Z. Sherif and U. Pleyer. Corticosteroids in ophthalmology : past - present - future. Ophthalmologica 2002;216:305-315.
(2) Behar-Cohen FF, Gauthier S, El Aouni A, Chapon P, Parel JM, Renard G, Chauvaud D. Methylprednisolone concentrations in the vitreous and the serum after pulse therapy. Retina. 2001;21(1):48-53.
(3) Weijtens O, Schoemaker RC, Cohen AF, Romijn FP, Lentjes EG, van Rooij J, van Meurs JC. Dexamethasone concentration in vitreous and serum after oral administration. Am J Ophthalmol. 1998 May;125(5):673-9.
(4) Weijtens O, Feron EJ, Schoemaker RC, Cohen AF, Lentjes EG, Romijn FP, van Meurs JC. High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. Am J Ophthalmol. 1999 Aug;128(2):192-7.
(5) Weijtens O, Schoemaker RC, Romijn FP, Cohen AF, Lentjes EG, van Meurs JC. Intraocular penetration and systemic absorption after topical application of dexamethasone disodium phosphate. Ophthalmology. 2002 Oct;109(10):1887-91.
(6) Weijtens O, van der Sluijs FA, Schoemaker RC, Lentjes EG, Cohen AF, Romijn FP, van Meurs JC. Peribulbar corticosteroid injection: vitreal and serum concentrations after dexamethasone disodium phosphate injection. Am J Ophthalmol. 1997 Mar;123(3):358-63.
(7) Weijtens O, Schoemaker RC, Lentjes EG, Romijn FP, Cohen AF, van Meurs JC. Dexamethasone concentration in the subretinal fluid after a subconjunctival injection, a peribulbar injection, or an oral dose. Ophthalmology. 2000 Oct;107(10):1932-8.
(8) S. Choudhry, S Ghosh. Intravitreal and posterior subtenon triamcinolone acetonide in idiopathic bilateral uveitic macular oedema. Clin Exp Ophthalmol 2007;35:713-718.
(9) Thomas ER, Wang J, Ege E, Madsen R, Hainsworth DP. Intravitreal triamcinolone acetonide concentration after subtenon injection. Am J Ophthalmol. 2006 Nov;142(5):860-1.
(10) Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB 3rd, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. Ophthalmology. 2003 Apr;110(4):681-6.
(11) Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, Li XY, Cui H, Whitcup SM; Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. Arch Ophthalmol. 2011 May;129(5):545-53.

Nouveautés thérapeutiques dans les uvéites non infectieuses de l'enfant

J. Gueudry [(1)], M. Grall- Lerosey [(2)], M. Muraine [(1)]

1 : Service d'Ophtalmologie, Hôpital Charles Nicolle, Rouen
2 : Service de Pédiatrie Médicale, Hôpital Charles Nicolle, Rouen

Le traitement des uvéites pédiatriques non infectieuses doit être efficace tout en minimisant les effets secondaires induits

Les uvéites de l'enfant représenteraient 10 % de l'ensemble des inflammations intraoculaires. Les uvéites pédiatriques sont majoritairement bilatérales et non infectieuses. Une orientation diagnostique est obtenue dans plus de deux-tiers des cas. Il est important de définir si l'uvéite est isolée ou alors associée à une maladie inflammatoire systémique comme une arthrite juvénile idiopathique (AJI), une sarcoïdose ou une maladie de Behçet [1]. Les effets secondaires de la corticothérapie chez les enfants, notamment sur la croissance, rendent nécessaire le recours à des molécules à visée d'épargne cortisonée. Il s'agit des immunosuppresseurs, tout particulièrement du méthotrexate dont l'efficacité dans le traitement de l'uvéite de l'AJI est reconnue. Par ailleurs on estime qu'un seuil de corticodépendance supérieur à 3 gouttes par jour de dexaméthasone en collyre est préjudiciable. Au-delà de cette dose, le risque de survenue d'une cataracte pendant une surveillance moyenne de 4 ans est nettement augmenté [2]. Plus récemment les avancées thérapeutiques basées sur plusieurs agents biologiques, notamment les anti-TNFα, permettent de mieux contrôler l'uvéite au long cours.

L'immunothérapie est un outil « biologique » dirigé contre une cible spécifique de la réaction immunitaire

Les biothérapies sont des traitements ciblés reposant sur les progrès du génie biologique. L'immunothérapie permet de multiplier les niveaux de contrôle de la réponse immune avec l'avantage théorique d'être plus spécifique, sans interagir avec la croissance et le développement. Les molécules utilisées correspondent pour la plupart à des anticorps monoclonaux produits par des cellules humaines ou humanisées [3], ou bien à des cytokines recombinantes comme l'interféron α2a. Ces anticorps monoclonaux peuvent être entièrement issus de la souris, chimériques (humain et murin), humanisés (seule la région de reconnaissance ultra-spécifique est murine) ou complètement humain. Il existe une nomenclature internationale qui permet de déterminer la cible de l'anticorps monoclonal et la source de production *(Tableau 1)*. Par exemple,

Nomenclature internationale des anticorps monoclonaux (d'après [3])

Préfixe choisi par l'industrie pharmaceutique (exemple en gras)	Radical indiquant la cible de l'anticorps monoclonal	Nature moléculaire de l'anticorps monoclonal	Suffixe commun
Rituximab,	-li-(système immunitaire)	-o- murin	-mab-
Infliximab, **Ada**limumab,	-ki- (interleukine)	-xi- chimérique	
	-tu- (cellules tumorales)	-zu- humanisé	
	-vi- (virus)	-u- humain	
	-ba- (bactérie)		

Tableau 1

mots-clés

Biothérapies, Uvéite non infectieuse de l'enfance, Anti-TNFα, Arthrite juvénile idiopathique

l'infliximab est un anticorps anti-TNF alpha utilisé contre les cellules du système immunitaire (-li-), chimérique (-xi-) et monoclonal (-mab). Les récepteurs solubles générés sous la forme de protéines de fusion possèdent le suffixe «cept » comme l'étanercept.

Les anticorps monoclonaux anti-TNFα (infliximab et adalimumab) dans la prise en charge des uvéites pédiatriques

La classe des anti-TNFα est principalement utilisée dans le traitement des uvéites pédiatriques. Le TNFα est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par nombreuses cellules activées du système immunitaire. Il régule la réponse immunitaire et joue un grand rôle dans le contrôle de l'infection et notamment dans la formation du granulome. Il est impliqué dans de nombreux désordres auto-immuns dont les uvéites non infectieuses. L'étanercept, l'infliximab et l'adalimumab ont été utilisés en pédiatrie. L'étanercept (Enbrel®) est une protéine de fusion mimant le récepteur soluble du TNFα. Il s'agit du premier anti-TNFα mis sur le marché en 1998. Il possède l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active à partir de l'âge de 2 ans. Il s'administre par voie sous cutanée. L'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal chimérique anti-TNFα. Il possède l'AMM pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant à partir de 6 ans. Il s'administre par voie intraveineuse. L'adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal humain anti-TNFα. Il possède l'AMM pour le traitement de la forme polyarticulaire de l'arthrite juvénile idiopathique à partir de 4 ans. Il s'administre par voie sous-cutanée. Bien qu'une première étude semblait montrer une efficacité de l'étanercept dans le traitement des uvéites réfractaires, les études ultérieures ont démontré l'inverse.

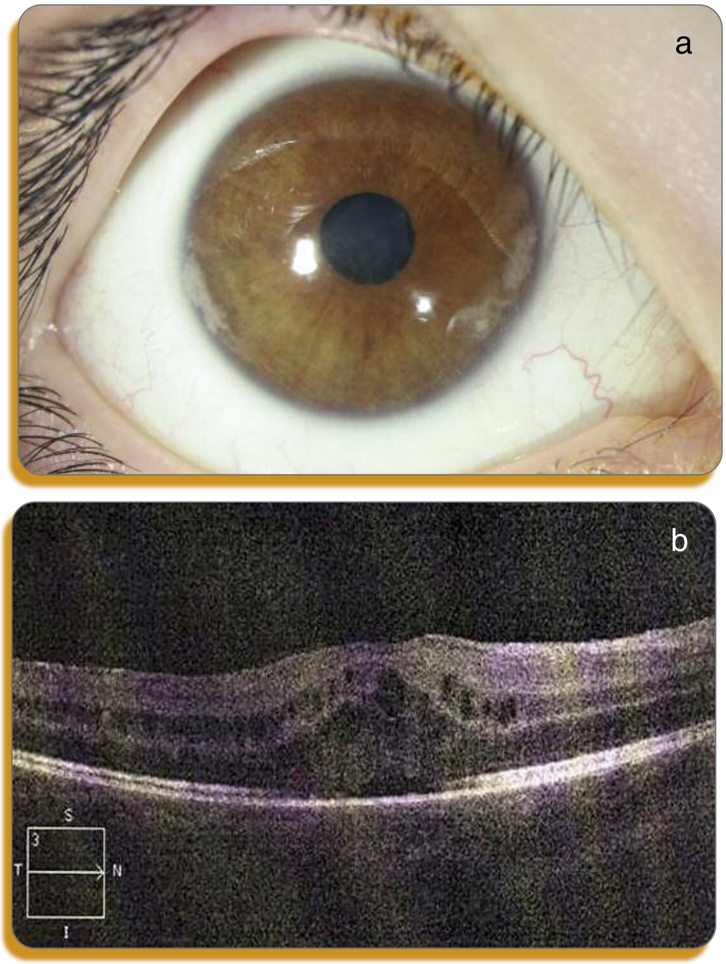


Figure 1 : Uvéite associée à une arthrite chronique juvénile chez une enfant de 4 ans compliquée d'une kératite en bandelette (a) et d'un œdème maculaire (b).

Les anti-TNFα ont révolutionné la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est définie par une arthrite commençant avant 16 ans et persistant pendant au moins 6 mois sans cause identifiée. Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies. Le risque d'uvéites est nettement supérieur dans le cas de la forme oligoarticulaire. Le traitement des uvéites associées aux arthrites chroniques juvéniles est difficile ***(Figure 1)***. Le recours aux immunosuppresseurs est rapide pour préserver la fonction visuelle et limiter les effets secondaires d'une administration au long cours d'une corticothérapie par voir générale. Bien que les anti-TNFα ne possèdent pas d'AMM spécifique pour l'indication ophtalmologique pédiatrique, ils améliorent la prise en charge de ces uvéites sévères associées. Ainsi, de nombreuses études ont rapporté l'efficacité de l'infliximab (Remicade®) et de l'adalimumab (Humira®) dans le traitement des uvéites associées aux AJI [4, 5]. L'étanercept est efficace dans le contrôle de l'arthrite sans pour autant qu'il semble exister une efficacité sur l'uvéite [6]. Très récemment, l'efficacité de l'infliximab et de l'adalimumab a été comparée chez 33 enfants porteurs d'uvéites réfractaires dont 22 AJI. Dans cette étude sans randomisation il semble que l'adalimumab soit plus efficace que l'infliximab dans le maintien de la rémission alors qu'ils sont d'efficacité égale en terme de réduction de l'inflammation initialement [7]. Actuellement, l'essai clinique national ADJUVITE étudie l'efficacité contre placebo pendant 2 mois de l'adalimumab sur l'inflammation intraoculaire des uvéites associées à l'AJI. En l'état actuel des connaissances, il semble donc être nécessaire de conseiller au rhumatologue pédiatre de préférer un anticorps (infliximab ou adalimumab) au récepteur soluble anti-TNFα pour le traitement des arthrites juvéniles idiopathiques avec des antécédents d'uvéites. D'autres molécules comme l'**abatacept** (inhibant

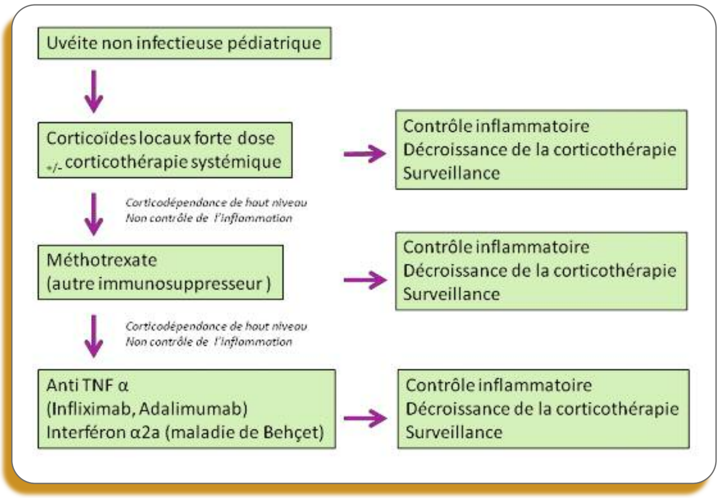


Figure 2 : *Schéma thérapeutique dans l'uvéite non infectieuse de l'enfant*

les lymphocytes T) sont à l'étude dans les formes d'uvéites résistantes aux anti-TNFα. Le **daclizumab** (anti récepteur de l'interleukine 2) avait montré des résultats encourageant dans le traitement des uvéites pédiatriques mais a été retiré du marché européen du fait d'effets secondaires sévères. Bien qu'il n'existe pas de conduite à tenir codifiée pour le traitement de l'uvéite non infectieuse de l'enfant, un schéma thérapeutique est proposé dans la *figure 2*.

Un suivi au long cours pour juger de la tolérance pédiatrique

Les anti-TNFα sont habituellement bien tolérés bien que certains éléments les composant puissent être reconnus comme non-soi par le système immunitaire, engendrant une diminution de l'efficacité et parfois des effets secondaires plus importants. L'immunosuppression engendrée peut être responsable d'infections. Le risque de réactivation de tuberculose est plus faible chez l'enfant. Le dépistage d'une tuberculose latente est cependant nécessaire avant le début du traitement par anti-TNFα. L'augmentation du risque de cancer par les anti-TNFα tout d'abord suspectée n'a pas été confirmée par la suite. Cependant dans la population pédiatrique la surveillance par des études au long cours sur la survenue éventuelle de cancer à l'âge adulte est absolument nécessaire. ■

Conflits d'intérêts : aucun

A retenir

- Au delà de 3 gouttes de dexaméthasone par jour le risque de cataracte augmente significativement.
- Le recours rapide aux biothérapies chez l'enfant peut être nécessaire afin de diminuer les effets secondaires de la corticothérapie.
- Il semble utile de conseiller l'utilisation d'anticorps anti-TNFα (infliximab et adalimumab) dans le traitement de l'arthrite chronique juvénile compliquée d'uvéites.

RÉFÉRENCES

Bodaghi, B., C. Terrada, P. Lehoang, et coll.: *Diagnostic des uvéites pédiatriques. Arch Pediatr 2009;16:524-525.*

2. Thorne, J.E., F.A. Woreta, J.P. Dunn, et coll.: *Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. Ophthalmology 2010;117:1436-1441.*
3. Belot, A. and P. Cochat: *Les biothérapies en pédiatrie. Arch Pediatr 2010;17:1573-1582.*
4. Foeldvari, I., S. Nielsen, J. Kummerle-Deschner, et coll.: *Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. J Rheumatol 2007;34:1146-1150.*
5. Saurenmann, R.K., A.V. Levin, J.B. Rose, et coll.: *Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. Rheumatology (Oxford) 2006;45:982-989.*
6. Schmeling, H. and G. Horneff: *Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2005;44:1008-1011.*
7. Simonini, G., A. Taddio, M. Cattalini, et coll.: *Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63:612-618.*

Les uvéites rhumatismales : nouveautés thérapeutiques

Dominique Monnet

Centre Cochin Ambulatoire d'Ophtalmologie - Université Paris Descartes

Les uvéites rhumatismales de l'adulte sont essentiellement représentées par les uvéites des spondylarthropathies (SpA) et plus largement les uvéites associées à l'antigène HLA-B27.
Ces uvéites ont une présentation bien définie, et leur site primitif inflammatoire est antérieur.
Ces uvéites représentent par leur fréquence la première étiologie des uvéites dans leur ensemble. Les traitements conventionnels des uvéites antérieures font appel à l'instillation de corticoïdes à haute fréquence associés à des collyres mydriatiques. La particularité de ces uvéites est leur possible récurrence pouvant parfois justifier un traitement de fond [1]. Le traitement des uvéites rhumatismales sévères fait encore appel en première intention aux agents immunosuppresseurs, avec notamment le méthotrexate.
Le traitement historique de la prévention des récidives est représenté par la salazopyrine, dont les indications sont désormais rares [2,3].
Les nouveautés thérapeutiques sont représentées essentiellement par une nouvelle classe thérapeutique nommée **agents biologiques**. Ces biothérapies ont révolutionné la prise en charge et le pronostic des rhumatismes inflammatoires chroniques (Polyarthrite Rhumatoïde, SpA). Ces nouvelles molécules ciblent différents médiateurs de la cascade inflammatoire. Les biothérapies sont apparues plus efficaces et moins toxiques que leur homologue immunosuppresseur. Nous centrerons cet exposé sur les effets de ces biothérapies, en particuliers les anti-TNF, sur les uvéites qui compliquent les spondylarthropathies. A l'inverse des uvéites chroniques qui compliquent les arthrites juvéniles idiopathiques où l'uvéite est fréquemment à l'origine de l'indication des biothérapies (Des essais menés en ophtalmologie sont en cours avec l'infliximab et l'adalimumab dans l'uvéite associée à l'AJI, Cf. chapitre précédent), l'indication ophtalmologique est beaucoup plus rare dans les uvéites des SpA. Toutefois ces biothérapies sont fréquemment utilisées par nos confrères rhumatologues et ont pu montrer un effet sur la fréquence des uvéites, qui représentent la première manifestation extra-articulaire des SpA. Enfin, il convient de connaître la survenue d'uvéites dites paradoxales, rapportées après l'introduction des anti-TNF.

Les différents Anti-TNF

Le TNF-α est une cytokine pro-inflammatoire bien connue, qui joue un rôle prépondérant dans de nombreuses maladies inflammatoires. La suppression du TNF-α à l'aide d'anticorps (AC) avait montré un effet suppressif dans l'uvéite expérimentale auto-immune [2]. Les anti-TNF comprennent l'infliximab et l'adalimumab qui sont des AC monoclonaux, et l'étanercept qui est une protéine de fusion, récepteur soluble du TNF *(Figure 1).*

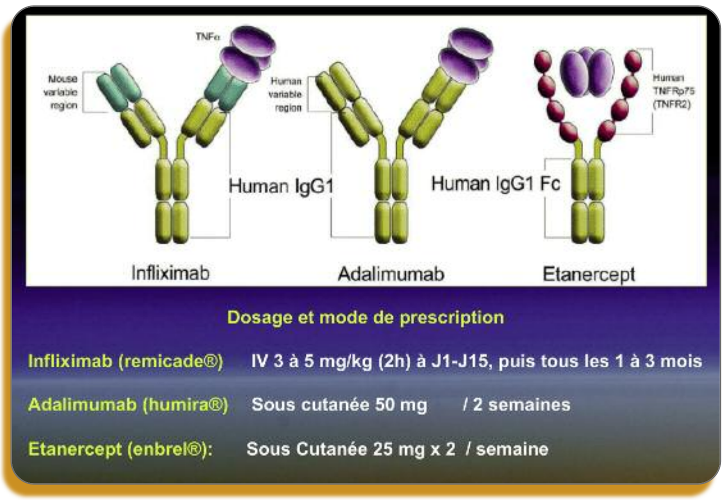


Figure 1 : *Représentation shématique des 3 anti-TNF et leur mode de prescription*

Auteurs Reférence	Type d'étude	Traitements utilisés	Nombre Patients	Fréquence Uvéite avant traitement*	Fréquence Uv après traitement	Valeur P
Braun *et al.*	Méta-analyse	Placebo	190	ND	15,6	p=0.01
2005, Arthritis Rheum	4 études contrôlées	Etanercept	297	ND	7,9	
	+ 3 études ouvertes	Infliximab	90	ND	3,4	
Guignar *et al.*	Rétrospective	Anti-TNF	46	51,8	21,4	p=0.03
2006, Ann Rheum Dis	observationnelle	Infliximab	25	50,6	6,8	p=0.001
		adalimumab	8			
		Etanercept	13	54,6	58,5	p=0.92
Rudwaleit *et al.*	Multinationale	Adalimumab	1250 SA	15,0	7,4 ; - 51%	p<0.001
	Ouverte, non contrôlée		274 (≥ 1 uvéite)	68,4	28,9 ; - 58%	p<0.001
			106 (Uv < 1 an)	176,9	56,0 ; - 68%	p< 0.001
			28 (Uv en cours)	192,9	96,2 ; -50%	p=0.001
			43 (Uv chronique)	129,1	71,4 ; -45%	p=0.002

* Fréquence donnée pour 100 patients années   ND données non disponibles   Uv = Uvéite   SA : Spondylarthrite Ankylosante

Tableau 1 : Effets des traitements Anti-TNF sur la fréquence des récidives d'uvéites

> **Infliximab** (Remicade®, Centocor Ortho Biotech, Malvern, PA, USA) est un AC monoclonal IgG1 chimérique de 149 kDalton composé d'une région constante humaine et d'une région variable murine. Il possède une AMM dans la PR, la SA, l'arthrite psoriasique, et est couramment utilisé dans la maladie de Crohn. Ses effets indésirables regroupent la survenue d'infections opportunistes (tuberculose latente notamment), de lupus induit, ainsi qu'une augmentation des transaminases. Ainsi les patients doivent bénéficier d'une IDR et d'une radiographie de thorax avant toute prescription d'anti-TNF.

> **Adalimumab** (Humira®, Abbott, Chicago, IL, USA) est un AC monoclonal anti TNF-α totalement humanisé. Il est administré par voie sous-cutanée par une injection de 40 mg toutes les 1 ou 2 semaines. Le caractère humanisé serait un facteur protecteur du développement d'auto-AC, ou de réaction allergique sévère. Pour le reste, les effets secondaires sont similaires à ceux de l'infliximab.

> **Etanercept** (Enbrel®, Immunex Corp., Seattle, WA, USA) est également administré par voie sous cutanée à la dose de 25mg/semaine. Il s'avère moins efficace que l'infliximab ou l'adalimumab dans le traitement des uvéites en générale et des uvéites rhumatismales en particulier, bien que conservant une efficacité similaire aux autres anti-TNF sur le versant rhumatologique.

Anti-TNF et uvéites rhumatismales

Les indications ophtalmologiques principales des anti-TNF sont la maladie de Behçet, les uvéites réfractaires, et les uvéites compliquant les Arthrites Juvéniles Idiopathiques, dont l'efficacité ne sera pas détaillée ici. A l'inverse, l'indication des anti-TNF à la phase aiguë des uvéites rhumatismales de l'adulte reste anecdotique, compte tenu d'une part de leur coût et, d'autre part, de l'efficacité des collyres ou injection périoculaire de corticoïdes dans ce type d'uvéite. Toutefois, l'infliximab (remicade®) en perfusion unique a pu montrer une efficacité dans le traitement de la crise aiguë d'uvéite B27. Cette même étude rapporte des récidives d'uvéite chez plus de la moitié des patients après une médiane de cinq mois, suggérant un effet plus suspensif que curatif des anti-TNF [3]. L'intérêt des anti-TNF dans l'uvéite des SpA réside donc surtout dans leur effet sur la diminution de fréquence des épisodes d'uvéite parmi des patients traités par anti-TNF pour leur SpA. Le ***tableau 1*** résume ces effets observés dans des séries de patients suivis en rhumatologie. Ainsi, une première méta-analyse paru en 2005 montre un effet bénéfique des deux anti-TNF, étanercept et infliximab, sur la fréquence des rechutes, avec toutefois un effet supérieur de l'infliximab comparé à celui l'étanercept [6,7,8]. Une efficacité supérieure de l'infliximab comparé à l'étanercept a de nouveau été observée dans une étude rétrospective évaluant la fréquence des rechutes d'uvéite sous anti-TNF. Plus récemment, l'adalimumab (Humira) a lui aussi montré un effet bénéfique sur la fréquence des uvéites compliquant des spondylarthrites ***(Tableau 1)***. On notera

en résumé, que si l'ensemble des anti-TNF semble avoir un effet bénéfique avec une moindre survenue d'uvéite parmi les patients traités, l'étanercept présente une efficacité moindre comparée à celle des AC monoclonaux.

Les uvéites paradoxales et Anti-TNF

A l'instar de ce qui a pu être observé avec le psoriasis, des cas d'uvéite dits paradoxaux, c'est-à-dire qui seraient déclenchés par l'introduction des anti-TNF, ont été suspectés. Là encore, l'étanercept semblerait plus souvent impliqué que les AC monoclonaux. Il faut savoir s'interroger notamment devant une uvéite sévère, et/ou devant une atteinte bilatérale, qui fait suite à l'introduction d'un traitement anti-TNF chez un patient souffrant de rhumatisme inflammatoire [9]. Les cas les plus troublants ont été rapportés chez des patients souffrant de polyarthrites rhumatoïdes et qui ont présenté une uvéite après la mise sous anti-TNF alors même que la PR n'est pas sensée se compliquer d'uvéite.

Conclusion

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques, incluant les SpA dont la première manifestation extra articulaire reste la survenue d'une uvéite. L'ophtalmologiste doit connaître l'effet des biothérapies sur les uvéites dites rhumatismales, et ce même s'il n'est que rarement à l'origine de leur prescription dans cette indication. Le choix de l'infliximab ou de l'adalimumab doit ainsi être privilégié face à l'étanercept chez des patients aux antécédents d'uvéite compte tenu des différences d'efficacité mises en évidence, et ce toujours en concertation avec nos confrères rhumatologues. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. *Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brezin AP. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. Ophthalmology. 2004 Apr;111(4):802-9.*
2. *Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Banares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. Eye. 2000 Jun;14 (Pt 3A):340-3.*
3. *Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. J Rheumatol. 2003 Jun;30(6):1277-9.*
4. *Sartani G, Silver PB, Rizzo LV, Chan CC, Wiggert B, Mastorakos G, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy suppresses the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by inhibiting antigen priming. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996 Oct;37(11):2211-8.*
5. *El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. Ophthalmology. 2002 Dec;109(12):2342-6.*
6. *Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. Arthritis Rheum. 2005 Aug;52(8):2447-51.*
7. *Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruyssen-Witrand A, Luc M, Duclos M, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. Ann Rheum Dis. 2006 Dec;65(12):1631-4.*
8. *Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. Ann Rheum Dis. 2009 May;68(5):696-701.*
9. *Monnet D, Moachon L, Dougados M, Brezin AP. Severe uveitis in an HLA-B27-positive patient with ankylosing spondylitis. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006 Jul;2(7):393-7.*

Contribution de la thérapie par interféron alpha

Christine Fardeau

Université Pierre et Marie Curie - Hôpital Pitié Salpêtrière - Paris

Les uvéites postérieures chroniques sont potentiellement cécitantes que leur évolution soit entrecoupées de poussées symptomatiques d'accentuation inflammatoire comme au cours de la maladie de Behçet, ou au contraire torpide comme la Birdshot choriorétinopathie. L'œdème maculaire est une des complications compromettant l'acuité visuelle et la tomographie en cohérence optique en permet une analyse chiffrée répétée, fiable et non invasive.

Les traitements conventionnels de première ligne comprennent une corticothérapie qui est associée à un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur si le seuil de corticodépendance est élevée supérieure à 0.2 mg/kg/j.

Les effets secondaires de la corticothérapie sont bien connus à type d'hypertension artérielle et de diabète induits ainsi qu'une modification de la répartition des graisses et des risques infectieux et ostéo-articulaires accrus. Leur gestion et prévention relèvent de mesures hygiéno-diététiques contraignantes mais le plus souvent efficaces. Les effets secondaires des immunosuppresseurs associent un risque oncogène, en particulier lymphome, leucémie, néoplasies cutanée et vésicales, infectieux imposant le dépistage d'une tuberculose latente, hématologique et stérilisant [1]. Ces effets doivent faire l'objet d'une information claire auprès du patient. En plus de ces effets secondaires communs, les molécules immunosuppressives présentent une toxicité propre qui pour le méthotrexate est l'hépatite fibrosante, et pour la cyclosporine la néphrotoxicité . Sur une cohorte de patients suivis sur l'hôpital Pitié-Salpétrière conjointement en ophtalmologie et en néphrologie, pour uvéite postérieure traitée par cyclosporine à 5 mg/kg/j initialement, avec une fonction rénale initialement indemne, 90% des patients ont présentés une hypertension artérielle et des lésions rénales proportionnelles à la dose de cyclosporine et seulement partiellement réversibles à l'arrêt du traitement [2].

Ces effets délétères ont amenés à proposer des immunomodulateurs représentés par des immunoglobulines polyvalentes, des anticorps monoclonaux en particulier les anti-TNF et les interférons (INF) [3].

Les interférons sont des cytokines polypeptides d'environ 160 acides aminés; l'INF type I inclut INF alpha d'origine macrophagique et l'INF beta d'origine fibroblastique. L'INF type II inclut l'INF gamma produit par les T lymphocytes activés et les cellules Natural Killer. L'INF alpha a une actvité antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice. L'activité antivirale est liée à l'induction de la synthèse de kinases dépendantes de l'ARN bicathénaire et induisent la dégradation de l'ARN m viral. L'activité antiproliférative passe par l'inhibition de la réplication d'ADN. L'activité immunomodulatrice se fait, entre autre, par stimulation macrophagique et des cellules NK, et par l'augmentation de l'expression des antigènes du CMH classe I et de classe II à la surface des cellules présentatrices de l'antigène.

Indications

Les interférons alpha sont largement utilisés dans le traitement des hépatites virales, de syndromes myéloprolifératifs, de lymphomes et de la maladie de Behçet.

Au cours de la maladie de Behçet le bénéfice de l'INF alpha a été évalué par une méta-analyse montrant le contrôle à court terme (6 semaines) de la maladie systémique à 98%, en dehors de lésions cutanéo-muqueuses qui répondent beaucoup moins bien. La réponse oculaire par contrôle total ou partiel de l'inflammation est obtenue dans 94% des cas. Un effet d'épargne cortisonique a été mis en évidence de façon rétrospective.

En dehors de la maladie de Behçet, le traitement combiné par steroïdes et INF alpha a été évalué de façon rétrospective sur de petites séries avec un contrôle de l'inflammation intraoculaire entre 59 et 83% avec une recul moyen respectif de 1 mois et 2 ans [4,5].

Posologie

Au cours de l'uvéite l'interféron alpha a été utilisé à de fortes doses par exemple à 6 millions d'unités/j pendant 14 jours puis à doses dégressives ou à des doses calquées sur celles employées en hépatologie à raison de 3 millions d'unités x 3/semaine. Il existe une forme pégylée liée au polyethylène glycol qui diminue sa clearance et dont les essais sauvages en matière d'uvéite sont divergents.

Les effets secondaires de l'INF représentent l'essentielle limitation à son utilisation. Ces effets secondaires psychiatriques en premier lieu sont dangereux et la prescription d'INF ne peut s'envisager qu'avec un accès direct et permanent au prescripteur. L'absence d'accès efficace téléphonique avec l'unité référente ou la dilution des responsabilités représentent une faille dans la prise en charge médicale des effets secondaires fréquents de l'interféron. Le syndrome grippal est marqué à l'initiation du traitement et aisément contrôlé par la prescription de paracétamol 1 gramme 1 heure avant, une heure après et le lendemain de l'injection. Les perturbations hématologiques, hépatiques, pancréatiques et thyroïdiennes sont surveillées trimestriellement et peuvent nécessiter une adaptation thérapeutique sur le long terme.

La survenue de pathologies auto-immunes telles un lupus, une sarcoïdose une hépatite ou une thyroïdite ont été décrites de façon exceptionnelle avec un contrôle de la maladie aisé après arrêt de l'INF [6].

Des complications ophtalmologiques à type de rétinopathie induite par l'INF, de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada et d'uvéites granulomateuses reliées à une sarcoïdose, ont été décrites. La rétinopathie liée à l'INF est décrite avec une grande variabilité de taux de survenue entre 10 et 60% , sous INF et ribavirine ou INF en monothérapie ou INF pégylé [7]. Elle survient le plus souvent au cours du premier trimestre de traitement et semble d'excellent pronostic.

Evaluation Birdshot choriorétinopathie et INF

Le pronostic de la choriorétinopathie type Birdshot a été évalué à 20% de patients atteints de cécité légale à 10 ans. L'inflammation atteint le niveau rétinien et choroïdien porteur de nombreux granulomes inflammatoires. Le contrôle de l'inflammation pourrait permettre de préserver l'acuité visuelle

Pour évaluer de façon prospective et répartition aléatoire l'intérêt potentiel de l'INF, nous avons mené une étude « Birdféron » dont le promotteur est l'AP-HP qui vise à comparer l'interféron alpha 2a en monothérapie à la dose initiale de 3 millions d'unités 3 fois par semaine à la corticothérapie systémique par prednisone à la dose initiale d'1 mg/kg /j . Le critère principal est l'épaisseur centro-fovéolaire.

Parallèlement les patients initiaux qui n'ont pu être inclus dans le protocole mais dont le schéma thérapeutique se trouvait en échec ont été suivis avec la même fréquence et par les mêmes examens, représentant une cohorte homogène de patients porteurs d'une choriorétinopathie type Birdshot avec un recul supérieur à 3 ans, permettant une analyse rétrospective à long terme.

Les visites ont eu lieu tous les trois mois avec acuité visuelle maximale corrigée sur l'échelle ETDRS et décimale, examen à la lampe à fenten tonométrie et fond d'œil dilaté, rétinographies, OCT maculaire complètés pour certaines visites par une angiographie en fluorescéine et infracyanine. Les prélèvements sanguins ont inclus numération formule sanguine, ionogramme, transaminases, amylasémie, anticorps antinucléaires, contrôle thyroïdien (T4, TSH, anticorps anti-thyroïdiens). Une évaluation psychiatrique a été faite avec quantification sur l'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale).

L'étude « Birdferon » est en cours d'analyse par l'Unité de Recherche Clinique. L'étude rétrospective au long cours montre que les traitements préalables à la mise sous interféron incluaient pour tous les patients de la prednisone orale associée à des immunoglobulines, de la cyclosporine, du mycophenolate mofetil (Cellcept), et des injections intra-vitréennes ou parabulbaires de triamcinolone. Il existait une récidive inflammatoire avec œdème maculaire cystoïde dans 34 yeux des 20 patients au moment de la mise sous interféron.

A 3 mois l'épaisseur centro-fovéolaire a été retrouvée statistiquement diminuée, comparée à la mesure initiale. L'œdème maculaire a complètement régressé dans plus de la moitié des yeux atteints. Le traitement a été complètement inefficace chez deux patients et le traitement a donc été stoppé. Les effets secondaires ont conduit à l'arrêt total de l'INF chez un patient pour trouble de l'humeur à type de tristesse et d'idées pessimistes. Les autres effets secondaires incluant troubles hématologiques, hépatologiques, asthénie et myalgies ont conduit à diminuer les doses suivie d'une amélioration de ces effets.

A 1 an, 16 patients poursuivaient le traitement combiné steroïdes et interféron. Le bénéfice sur l'épaisseur centro-fovéolaire était toujours significatif comparé aux valeurs précédant l'introduction de l'interféron. A nouveau l'œdème maculaire a complètement régressé dans plus de la moitié des yeux atteints. Une augmentation de plus de 3 lignes a été constatée dans 12 yeux sur 40. Les effets secondaires à type de trouble de l'humeiur ont conduit à stopper complètement l'INF chez un patient. Les autres effets secondaires ont été gérés par une diminution des doses permettant leur atténuation ou leur disparition.

A 3 ans seuls six patients étaient traités par le traitement combiné stéroïdes et interféron. Pour ces patients le bénéfice sur l'épaisseur centro-fovéolaire était toujours hautement significatif comparé aux valeurs précédant l'introduction de l'interféron. A cette période trois récidives sont notées, respectivement sous prednisone seule à 5 mg, sous prednisone et cyclosoprine, sous prednisone et mycophenolate mofétil.

Conclusion

L'interféron pourrait apparaître comme un argument thérapeutique alternatif pour son effet puissament anti-oedémateux. Sa cohorte d'effets secondaires en limite considérablement l'utilisation. Mais son absence jusqu'à maintenant d'oncogénicité et de risque infectieux lui confère un intérêt spécifique qui est en cours d'évaluation précise [8]. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1 *Durand JM, Soubeyrand J. Interferon-alpha 2b for refractory ocular Behcet's disease. Lancet 1994, 343, 1428*
2 *Tostivint I, Tezenas du Montcel S, Jaudon MC et al. Renal outcome after ciclosporin-induced nephrotoxicity. Nephrol Dial Transplant., 2007,22,880-5*
3 *Ch. Fardeau. Interferon et vasculites rétiniennes. J Fr Ophtalmol 2006, 29, 4, 392-7*
4 *Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Le Thi Huong D, Lemaitre C, Fardeau C, LeHoang P, Piette JC. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight-threatening uveitis : a retrospective monocentric study of 45 patients. Br J Ophthalmol. 2006*
5 *Plskova J, Greiner K, Forrester JV. Interferon-alpha as an effective treatment for non-infectious posterior uveitis and panuveitis. Am J Ophthalmol 2007, 144, 55-61*
6 *Sene D, Touitou V, Bodaghi B, Saadoun D, Perlemuter G, Cassoux N, Piette JC, Hoang PL, Cacoub P. Intraocular complications of IFN-alpha and ribavirin therapy in patients with chronic viral hepatitis C.World J Gastroenterol. 2007;13:3137-40.*
7 *Yan KK, Dinihan I, Freiman J, Zekry A. Sarcoidosis presenting with granulomatous uveitis induced by pegylated interferon and ribavirin therapy for Hepatitis C. Intern Med J 2008 Intern Med J. 2008; 38, 207-10.*
8 *Ch. Fardeau. Vasculites rétiniennes. Encyclopédie médico-chirurgicale, 2012, in press*

A G E N D A

A.P.O.P. 2012

Atelier Pratique ORBITO-PALPEBRAL

Journée de Chirurgie en Direct

Organisée par le Dr Michel TAZARTES

et les Dr Marie-Paule Devailly, Dr Nawel AMAR, Dr Julien BOUMENDIL

Clinique Geoffroy Saint Hilaire

59 rue Geoffroy Saint Hilaire - 75005 PARIS

ATTENTION DATE MODIFIEE AU SAMEDI 31 MARS 2012

Programme de 8h à 17h

- Injection de toxine botulique et d'acide hyaluronique
- Chirurgie :
  - Orbito-palpébrale et Esthétique
  - Voies lacrymales

Inscriptions

Inscription pour la journée : 200€ / 50€ pour les Internes.

Le déjeuner vous sera servi sur place.

Renseignements

Secrétariat du Dr Tazartes

Tél : 01 43 20 91 52 / secretariat.tazartes@orange.fr

Chirurgie sur œil inflammatoire

Bahram Bodaghi

Université Pierre et Marie Curie - Hôpital Pitié Salpêtrière - Paris

résumé

La chirurgie sur œil inflammatoire a bénéficié de progrès significatifs permettant un excellent pronostic visuel au long cours dans un grand nombre de cas. En 2012, il est capital de retarder et si possible d'éviter, grâce à des stratégies thérapeutiques appropriées, certaines complications comme le glaucome ou la cataracte cortisonique mais également la formation de membrane épirétinienne voire même le décollement de rétine sur rétinite infectieuse. Malgré l'amélioration constante des techniques opératoires, la prudence reste de mise lorsqu'une chirurgie est décidée chez un patient atteint d'uvéite. Le respect de certaines règles est indispensable afin d'obtenir le résultat post-opératoire escompté en évitant les complications les plus fréquentes. La chirurgie de la cataracte sur uvéite a des particularités spécifiques tant sur le plan opératoire que la prise en charge médicale associée. L'attitude dépendra de l'âge du patient, du type anatomique d'uvéite, de l'origine infectieuse ou auto-immune et les facteurs de risque systémiques. La difficulté est minime chez l'adulte mais maximale chez l'enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique. Le traitement médical a pour but de réduire le risque de rebond inflammatoire post-opératoire. L'implantation au cours de l'uvéite pédiatrique est un enjeu majeur mais des règles strictes doivent être respectées. La chirurgie du glaucome est plus controversée entre les partisans de la trabéculectomie et ceux qui proposent la sclérectomie profonde. L'utilisation des anti-mitotiques est quasi-obligatoire même si le contrôle de l'inflammation au long cours est un critère pronostique déterminant. Les indications opératoires au niveau du segment postérieur doivent être discutées au cas par cas, en tenant compte du bénéfice escompté, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

Introduction

La chirurgie sur œil inflammatoire a bénéficié des dernières avancées technologiques permettant d'excellents résultats anatomiques et fonctionnels dans une grande majorité de cas. Cependant, la prudence doit rester de mise car le contrôle de l'inflammation intra oculaire est la principale clé du succès thérapeutique au long cours. La chirurgie de la cataracte demeure le principal acte réalisé en 2012 mais la gestion des autres complications de même que les procédures diagnostiques méritent une attention particulière. La fréquence de la chirurgie filtrante a significativement diminué grâce aux traitements médicaux adaptés mais le risque d'échec demeure significatif. Enfin, la chirurgie du segment postérieur est effectuée à visée diagnostique et/ou thérapeutique.

Cataracte

Il s'agit d'une complication fréquente des uvéites, liée à l'inflammation et/ou aux traitements corticoïdes locaux ou généraux. Elle touche en moyenne 50 à 80% des patients selon l'étiologie de l'uvéite, au cours de l'évolution de la maladie. Une étude récente a montré que l'extraction d'une cataracte était nécessaire chez 87,8% des patients atteints d'uvéite et bénéficiant de l'implant intraoculaire à libération prolongée d'acétonide de fluocinolone [1]. Il s'agit le plus souvent d'une cataracte sous capsulaire postérieure. La prise en charge de ces cataractes et le pronostic visuel post-opératoire se sont considérablement améliorés durant ces quinze dernières années. Les conditions de réussite de cette chirurgie dépendent du respect de quelques règles simples.

Précautions à respecter avant une phacoexérèse sur uvéite

1- Réaliser un bilan étiologique de façon à évaluer les risques de réactivation inflammatoire. Une cataracte sur hétérochromie irienne de Fuchs ne nécessitera pas de traitement corticoïde per os prophylactique.

2- Répertorier les anomalies structurales associées comme une kératite en bandelette, une hypertonie oculaire ou un véritable glaucome, l'étendue des synéchies

mots-clés

Arthrite juvénile idiopathique, Cataracte, Corticoïdes, Glaucome, Uvéites

antérieures ou postérieures, l'importance d'une hyalite, la présence de tractions vitréo-rétiniennes, d'une membrane épirétinienne ou de cicatrices rétinochoroïdiennes et enfin l'état du nerf optique.

3- Opérer un œil calme depuis au moins 3 mois. S'assurer cliniquement et au mieux à l'aide du tyndallomètre laser de l'absence ou de la stabilisation de l'inflammation intraoculaire avant l'intervention [2].

4- Le cas échéant, encadrer l'intervention d'une corticothérapie par voie générale ***(Tableau 1)***.

Protocole cataracte sur uvéite

Avant l'intervention :

Stabilité et absence d'inflammation aiguë pendant une durée d'au moins 3 mois.
Un traitement préventif est initié 3 jours avant l'intervention à base de corticoïdes à la dose de ½ mg/kg/j.
Si la patiente ne prend plus de corticoïdes, le traitement est repris à ces doses. Si elle est équilibrée avec une dose minimale de corticoïdes, celle ci est augmentée à ½ mg/Kg/J.
Prophylaxie d'une réactivation virale et pour certains d'une toxoplasmose.
Il n'y a pas de traitement local particulier.
Les analogues de prostaglandines sont arrêtés ou remplacés par une autre classe thérapeutique.

Pendant l'intervention :

Une perfusion de Méthylprednisolone (5mg/kg) est administrée.

En fin d'intervention :

200 microgrammes de dexaméthasone (ou d'équivalent de méthylprednisolone sans conservateurs) sont administrés en sous conjonctivale ou intra-camérulaire.
L'antibioprophylaxie est réalisée par injection de céfuroxime
Une pommade ou un collyre à base de corticoïdes est utilisé.
Attention aux injections périoculaires ou intravitréennes de corticoïdes retards.

Après l'intervention :

Le traitement consiste à maintenir la corticothérapie per os à la dose de ½ mg/kg/J pendant en général une semaine puis en décroissance relativement rapide sur 1 à 2 mois pour arriver aux doses initiales, en fonction de l'état clinique.

Le traitement local est standard avec un corticoïde et un AINS pendant 6 semaines ainsi que des collyres mydriatiques à action courte (tropicamide une fois par jour.
Pendant 3 à 7 jours). Le traitement est bien entendu adapté en fonction de l'évolution clinique.

Tableau 1 : *traitement périopératoire d'une cataracte sur uvéite*

Technique chirurgicale

L'intervention chirurgicale elle-même est réalisée généralement sous anesthésie locale ou sous anesthésie générale, chez l'enfant. Elle doit comporter une synéchiolyse la plus atraumatique possible. Les crochets à iris sont souvent très utiles sur les pupilles très adhérentes mais attention au risque de déchirure du sphincter irien. L'incision sera plutôt cornéenne pour préserver la conjonctive supérieure chez ces patients à risque de glaucome chronique. Le capsulorhexis doit être de grande taille ainsi que le diamètre de l'optique pour conserver un accès correct au fond d'œil. Un polissage soigneux du sac capsulaire est important pour réduire l'inflammation post opératoire et la formation d'une fibrose de la capsule postérieure. Le cristallin est généralement mou et une simple phaco-aspiration suffit dans la majorité des cas. L'association de la phacoémulsification à une vitrectomie par la pars plana a semblé intéressante dans certains cas d'uvéite chronique.

Choix de l'implant

Le choix des implants intra-oculaires au cours des uvéites reste encore controversé, surtout chez l'enfant. En cas d'uvéite, les réactions inflammatoires sont souvent exacerbées. La présence de cellules géantes, de dépôts protéiques ou encore d'opacification de l'implant sont des conséquences de ces réactions inflammatoires. Des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens locaux ou systémiques sont utilisés pour réduire cette inflammation. La nature de l'implant, sa conformation, et sa biocompatibilité sont des éléments déterminants dans l'intensité de cette inflammation et il n'existe pour l'instant pas d'implant idéal. Les implants souples de type acrylique hydrophobe sont le plus fréquemment insérés et semblent bien tolérés [3]. Les implants souples pliables présentent l'avantage d'induire une moindre rupture de la barrière hémato-oculaire. Cependant, les caractéristiques du biomatériau sont importantes. Les implants en silicone ne sont pas recommandés. L'utilisation des implants multifocaux reste hasardeuse dans l'état actuel des connaissances. En effet, le décentrement au cours de l'évolution post-opératoire est un facteur non négligeable à considérer sur des zonules fragilisées par l'inflammation chronique. La discussion est différente et plus en faveur des implants toriques.

Complications

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'incidence précise des complications après chirurgie moderne de la cataracte sur uvéite [4]. Hormis les complications observées après toute phacoexérèse, un œdème maculaire cystoïde angiographique est identifié dans 19 à 35% des cas. De plus, il s'agit de l'étiologie la plus fréquente de baisse visuelle résiduelle post opératoire. La fréquence d'opacification capsulaire secondaire est de l'ordre de 56% à 3 ans.

Les récidives inflammatoires surviennent selon deux pics de fréquence à 1 et 6 mois. En l'absence de traitement anti inflammatoire et de surveillance rigoureuse, les synéchies irido capsulaires peuvent entraîner un iris bombé avec glaucome aigu. Toute négligence thérapeutique post-opératoire sur une uvéite chronique pourrait aboutir à une réaction inflammatoire majeure et le cas échéant réfractaire à tout traitement ultérieur ***(Figure 1)***. La présence de cellules géantes à la surface de l'implant est un incident moins préoccupant lorsqu'elle reste limitée ***(Figure 2)***.
Par ailleurs, en dehors de la prolifération de perles d'Elschnig, l'hydratation de quelques masses résiduelles peut aboutir, des années après la chirurgie, à une baisse visuelle par décrochage de ces masses et leur positionnement dans l'axe visuel. Enfin, les luxations d'implant ont été rapportées au long cours en rapport avec une fragilité chronique de la zonule.



Figure 1 : *Réaction inflammatoire majeure due à un encadrement anti inflammatoire insuffisant d'une phacoexérèse sur uvéite chronique*

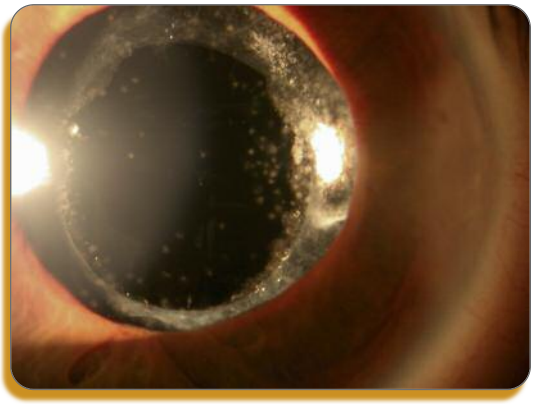


Figure 2 : *Dépôt de cellules géantes à la surface d'un implant PMMA hépariné n'entraînant pas de baisse visuelle*

Cas particulier de l'uvéite pédiatrique

Les uvéites rhumatismales sont les étiologies les plus fréquentes [5]. La prévention de l'atteinte oculaire chez les enfants à risque et le traitement de plus en plus précoce expliquent la baisse significative de l'incidence des complications oculaires. Cependant, la cataracte reste une complication fréquente des uvéites d'origine rhumatismale chez l'enfant [5,6]. Ces uvéites compliquent deux grands types d'affections : l'AJI et les spondylarthropathies juvéniles. L'AJI est certainement l'étiologie la plus insidieuse d'uvéite chez l'enfant. Elle survient de préférence au cours de la forme oligo-articulaire chez la petite fille.
La cataracte et le glaucome sont les deux principales complications de l'uvéite chez l'enfant. Ils sont parfois la conséquence d'une corticothérapie menée de façon inadaptée. La prise en charge chirurgicale des complications doit prendre en considération plusieurs facteurs. Elle sera entourée par une corticothérapie générale et locale selon le protocole. La technique de phacoexérèse dépend du type d'uvéite et de la présence d'une hypotonie chronique par atteinte des procès ciliaires. La chirurgie par voie antérieure nécessite une pupilloplastie délicate sur des synéchies très adhérentes. La phacophagie par la pars plana associée à une vitrectomie est surtout proposée quand l'uvéite est liée à une AJI et que l'enfant a moins de 5 ans. Rappelons que l'implantation est déconseillée s'il s'agit d'une uvéite associée à l'AJI et survenant dans la petite enfance sauf cas particuliers (uvéite unilatérale, problèmes sociaux rendant l'adaptation en lentilles impossible). Pour des enfants plus âgés ou lorsqu'il ne s'agit pas d'une uvéite liée à l'AJI, une phaco-aspiration est pratiquée par une incision cornéenne afin de garder un capital conjonctival intact. Lorsque l'âge des enfants et l'état local le permettent, une implantation est possible dans de bonnes conditions. L'implant souple acrylique hydrophobe, doit être obligatoirement placé dans le sac après capsulorhexis postérieur et vitrectomie antérieure chez le jeune enfant. Les enfants doivent avoir une surveillance post opératoire extrêmement rigoureuse. La réactivation inflammatoire peut être particulièrement violente et aboutir à la perte de l'œil. Il est donc capital de poursuivre un traitement anti inflammatoire et le cas échéant, un immunosuppresseur sous peine d'assister à une réaction inflammatoire majeure. La photométrie automatisée du tyndall a révolutionné la surveillance [7] des enfants opérés et ayant bénéficié d'une implantation. La modulation du traitement se fait de façon objective et évite tout surdosage ou insuffisance thérapeutique. Le dépôt de cellules géantes à la surface de l'implant témoigne également de la rupture de la barrière hémato-aqueuse. Enfin, les perles d'Elschnig surviennent volontiers plusieurs mois ou années après la chirurgie et ne mettent généralement pas jeu la qualité visuelle.

Glaucome

Le glaucome au cours de l'uvéite peut mettre en jeu le pronostic visuel alors même que l'inflammation a pu être durablement contrôlée. La prévention consiste à éviter l'hypertonie cortisonique à chaque fois que cela est possible, en particulier au cours d'étiologies virales incluant la cyclite hétérochromique

de Fuchs associée à la rubéole. Certaines étiologies comme le syndrome de Posner-Schlossman nécessitent un traitement antiviral spécifique. Cependant, Le recours à la chirurgie reste nécessaire dans les maladies inflammatoires chroniques. Il est important de contrôler l'inflammation avant toute chirurgie filtrante. La sclérectomie profonde non-perforante (SPNP) est une technique peu invasive nécessitant un angle iridocornéen ouvert. La trabéculectomie garde sa place dans les formes granulomateuses synéchiantes. L'utilisation des anti-mitotiques est indispensable dans les 2 cas avec une nette préférence pour la mitomycine C. Contrairement à la TB, la SPNP entraîne moins de réaction inflammatoire en post-opératoire mais nécessite plus d'ajustement thérapeutique à moyen ou à long terme [8]. En cas d'échec, les valves de drainage peuvent être proposées en deuxième intention ***(Figure 3)***. La cyclodestruction au laser est évitée lorsque cela est possible. Les récidives inflammatoires sont souvent majeures après une telle procédure.



Figure 3 : *Chirurgie de la cataracte et mise en place d'une valve de drainage en 2 temps au cours d'une uvéite associée à l'AJI*

Chirurgie du segment postérieur

Décollement de rétine

Il s'agit d'une complication possible au cours des rétinites virales extensives mais également d'autres infections comme la toxocarose. La chirurgie *ab interno* est proposée dans ces cas. L'utilisation d'huile de silicone est très souvent nécessaire. Le traitement agressif de toute rétinite virale demeure la meilleure prévention possible. Par contre, les vitrectomies en première intention ne semblent pas réduire le risque de décollement. La photocoagulation rétinienne au laser n'a pas montré la preuve de son efficacité mais semble apporter un bénéfice non négligeable.

Vitrectomie diagnostique

Elle sera proposée en priorité chez les patients suspects de pseudo uvéite associée à un lymphome intraoculaire primitif ou une étiologie infectieuse, en particulier bactérienne comme la maladie de Whipple. Plus que la technique elle-même, il faut privilégier la procédure d'acheminement du vitré à un laboratoire spécialisé afin d'assurer le meilleur rendement diagnostique. Le dosage du rapport IL-10/IL-6, la cytologie et l'immunophénotypage ainsi que les analyses PCR sont actuellement réalisés en routine dans plusieurs centres de référence. Les techniques transconjonctivales semblent de plus en plus populaires avec une récupération plus rapide9.

Pelage de membrane épirétinienne

Il est illusoire de procéder à un pelage de MER tant que l'inflammation n'a pas été correctement et durablement contrôlée. Il est également capital d'évaluer la rétine en OCT-SD afin de prévoir une récupération fonctionnelle efficace à l'issue de la procédure. Dans le cas contraire le bénéfice visuel serait négligeable. La procédure transconjonctivale est également préférée dans ce cas. ■

Conflit d'intérêt : aucun en rapport avec cette publication

RÉFÉRENCES

1. Pavesio C, Zierhut M, Bairi K, Comstock TL, Usner DW. Evaluation of an intravitreal fluocinolone acetonide implant versus standard systemic therapy in noninfectious posterior uveitis. Ophthalmology. 2010;117(3):567-575, 575.e561. Epub 2010 Jan 2015.
2. Guex-Crosier Y, Pittet N, Herbort CP. Evaluation of laser flare-cell photometry in the appraisal and management of intraocular inflammation in uveitis. Ophthalmology. Apr 1994;101(4):728-735.
3. Alio JL, Chipont E, BenEzra D, Fakhry MA. Comparative performance of intraocular lenses in eyes with cataract and uveitis. J Cataract Refract Surg. Dec 2002;28(12):2096-2108.
4. Ram J, Gupta A, Kumar S, Kaushik S, Gupta N, Severia S. Phacoemulsification with intraocular lens implantation in patients with uveitis. J Cataract Refract Surg. 2010;36(8):1283-1288.
5. Bodaghi B, Terrada C, LeHoang P. Cataract surgery in childhood uveitis. Int Ophthalmol Clin. Summer 2008;48(3):173-187.
6. BenEzra D, Cohen E. Cataract surgery in children with chronic uveitis. Ophthalmology. Jul 2000;107(7):1255-1260.
7. Christoph T, Carsten H, Martin R, Arnd H. Elevated laser flare values correlate with complicated course of anterior uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Acta Ophthalmol. 2011;17(10):1755-3768.
8. Dupas B, Fardeau C, Cassoux N, Bodaghi B, LeHoang P. Deep sclerectomy and trabeculectomy in uveitic glaucoma. Eye (Lond). 2010;24(2):310-314. Epub 2009 Apr 2017.
9. Androudi S, Praidou A, Symeonidis C, et al. Safety and efficacy of small incision, sutureless pars plana vitrectomy for patients with posterior segment complications secondary to uveitis. Acta Ophthalmol. 2011;21(10):1755-3768.

Holter tensionnel pour la pression intraoculaire ? La fluctuation de la pression oculaire et son application pratique

MINH HANH DUONG - Fondation Rothschild, service du Pr Cochereau, Paris

La pression oculaire (PIO) est un élément essentiel dans la prise en charge du glaucome. L'hypertonie oculaire (HTIO) est en effet un facteur de risque reconnu pour développer une neuropathie optique glaucomateuse. De plus, le seul traitement prouvé qui permette de ralentir la progression du glaucome est la diminution de la PIO. Dans notre pratique quotidienne nous effectuons une mesure sporadique de la PIO pendant les heures de consultation, or la PIO fluctue et 69% des pics de PIO surviendraient en dehors des heures de consultation.

Fluctuations de la PIO

Fluctuations diurnes

De nombreuses études ont été réalisées pour étudier la variation diurne de la PIO. Il semble exister une variation interindividuelle de la fluctuation diurne de la PIO.

Selon David et al, 40% des patients normaux ou glaucomateux auraient des pics de PIO tôt le matin entre 7h45 et 9h. Soixante cinq pour cent des patients auraient un pic de PIO avant 11h30. Quarante quatre pour cent des patients auraient une PIO la plus basse entre 14h et 17h. Les variations diurnes (PIO maximale – PIO minimale) de la PIO seraient plus importantes chez le sujet glaucomateux (5,9 mm Hg) que chez le sujet normal (4 mm Hg).

Fluctuations diurnes à nocturnes

La mesure de la PIO nocturne est influencée par de nombreux facteurs dont la lumière ambiante, le réveil et le lever du patient. La PIO nocturne dans des conditions physiologiques ne peut donc être déterminée correctement que dans un laboratoire de sommeil. Dans ces conditions Liu et al ont noté chez le sujet sain comme chez le sujet glaucomateux une PIO nocturne en décubitus plus élevée qu'une PIO diurne mesurée en position assise. La fluctuation diurne à nocturne serait moins importante (2,7 mm Hg) chez le sujet glaucomateux que chez le sujet sain (5 mm Hg).

La reproductibilité du rythme circadien de la PIO d'un même patient est discutée.

Holter tensionnel ?

La connaissance du profil de la tension oculaire sur 24 heures permettrait d'étudier le rôle de la fluctuation nycthémérale de la PIO dans la progression du glaucome et peut-être de mieux adapter la stratégie thérapeutique sur nos patients. De nombreuses tentatives de développement de techniques de mesure en continu ont été faites : des méthodes invasives pour mesurer directement la pression intraoculaire et des méthodes non invasives par lentille de contact.

Méthodes invasives

Les méthodes invasives encore restées au stade expérimental consistent à implanter un capteur de pression miniaturisé directement à l'intérieur du globe oculaire. La mesure de la pression se base sur la capacitance du capteur qui comprend deux plateaux parallèles. La modification de la distance entre les deux plateaux par la pression crée un signal électrique proportionnel à la pression et donc à la PIO. Différents sites ont été proposés pour placer le capteur de pression : dans les valves de drainage, dans l'espace suprachoroïdien, au niveau des haptiques d'un implant intraoculaire ou bien clipsé à l'iris.

Méthodes non invasives

Green et Gilman ont été les premiers en 1967 à pratiquer une mesure externe de la PIO au moyen d'une lentille de contact. Le développement de cette lentille de contact est basé sur la théorie qu'il existe une relation linéaire entre la modification de la PIO et la modification de la kératométrie. Une augmentation de la PIO de 1 mm Hg s'accompagnerait d'une augmentation de 0,3µm du rayon de courbure central



Figure 1

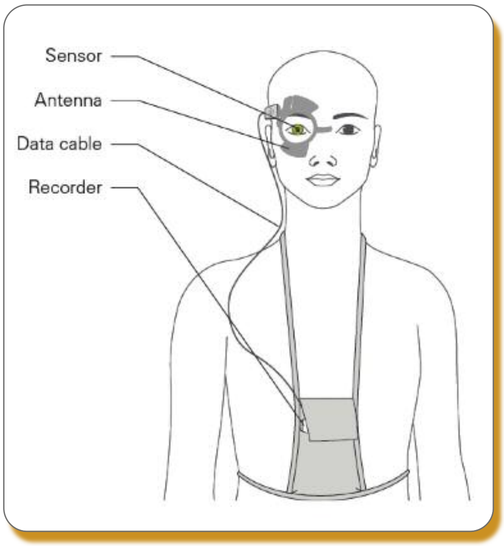


Figure 2

pour une kératométrie centrale moyenne de 7,8 mm.
Actuellement une lentille de contact est commercialisée (Triggerfish®, Sensimed AG, Lausanne, Suisse), ***(Figure 1)***. Dans cette lentille en silicone est incorporé un capteur de pression en platine et titane sensible à l'étirement. Le diamètre du capteur est de 11,5 mm correspondant à la jonction cornéo-sclérale où les modifications de la PIO induiraient un maximum de déformation, l'étirement du capteur créant un courant électrique proportionnel à la modification de la PIO. Ce courant électrique sera amplifié par une antenne extérieure collée à la région orbitaire et transmis à un enregistreur par un câble ***(Figure 2)***. Des mesures de 60 secondes sont effectuées toutes les 10 minutes. Le système Triggerfish® ne mesure pas directement la PIO mais les variations de PIO qui seraient proportionnelles au signal électrique émis et exprimées en unité arbitraire (UA). Ainsi la pression oculaire initiale et finale doit-elle être mesurée au tonomètre de Goldmann pour étalonner le système.
Le recul sur l'utilisation de la lentille Triggerfish® en pratique est faible, et très peu d'études ont été publiées. Après validation in vitro sur des yeux énucléés de cochon, l'utilisation de la lentille Triggerfish® in vivo sur l'homme a permis de mesurer des fluctuations du signal enregistré sur 24 heures. Certaines fluctuations du signal correspondaient par leur régularité au pouls choroïdien et d'autres pics de signal étaient induits par le clignement des paupières. Sur 13 patients étudiés ayant un glaucome à angle ouvert progressant malgré une PIO bien contrôlée, Mansouri et al ont noté des signaux plus élevés la nuit dans 69 % des cas. Sur 5 patients ayant un GPN, Pajic et al ont noté des profils de variation de signal spécifiques à chaque individu et reproductibles après l'instauration d'un traitement hyptonisant.
La lentille Triggerfish®, bien qu'étant le premier dispositif commercialisé pour mesurer en continu les variations de la PIO, tel un holter, reste encore à l'étude par son manque de recul et la présence de zones d'ombre sur l'effet du centrage de la lentille pendant le sommeil et le rôle des propriétés géométriques et biomécaniques sur l'intensité du signal enregistré.

Fluctuation de PIO et progression du glaucome

Si la baisse de la PIO moyenne permet indiscutablement de ralentir la progression du glaucome, le rôle de la fluctuation de la PIO comme facteur de risque indépendant sur la progression du glaucome est controversée. De plus la PIO moyenne peut- être un facteur de confusion dans les études car plus la PIO moyenne est élevée plus la fluctuation de la PIO serait importante.
Il n'existe actuellement pas de consensus sur le ou les paramètres à considérer pour étudier la fluctuation de la PIO. La fluctuation à court terme est évaluée sur une courbe de PIO diurne ou sur 24 heures. La fluctuation à long terme est calculée sur la variation de la PIO entre deux visites de contrôle. De plus la fluctuation de la PIO peut-être définie par l'amplitude de la différence entre la PIO maximale et la PIO minimale ou bien par l'écart-type de la PIO ou bien encore par le pic de PIO.

La fluctuation à long terme de la PIO définie par la déviation standard de la PIO moyenne ou par la moyenne de la différence entre la PIO maximale et la PIO minimale ne serait pas un facteur de risque de conversion de l'HTIO en glaucome.

En cas de glaucome, selon Asrani et al la fluctuation à court terme de la PIO définie par la différence entre la PIO maximale et la PIO minimale serait un facteur de risque de progression du glaucome.

L'étude à posteriori des données de l'EMGT intéressant des glaucomes à angle ouvert à un stade précoce, note que la fluctuation à long terme définie par la déviation standard de la PIO moyenne ne serait pas un facteur de

risque de progression du glaucome. Ces données contrastent avec celles de l'étude à postériori des données de l'AGIS portant sur des glaucomes à angle ouvert à un stade avancé où la fluctuation de la PIO serait un facteur de risque de progression du glaucome, plus particulièrement lorsque la PIO moyenne est basse.

Conclusion

Des avancées sur l'évaluation du profil de la PIO sur 24 heures ont été faites mais ne sont pas encore applicables en pratique quotidienne. Dans la prise en charge des patients la courbe de tension oculaire dans un laboratoire de sommeil n'est pas possible. Du fait des fluctuations de PIO dont le profil est particulier à chaque individu et peut-être non reproductible d'un jour à l'autre, nous devons continuer à essayer de déterminer le pic de la PIO par des mesures répétées a différentes heures de la journée soit le même jour soit à des jours différents. Notamment tôt le matin, et surtout en cas de glaucome à pression normale, de suspicion de glaucome ou de progression de la dégradation du champ visuel alors que la PIO semble être contrôlée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1- David R, Zangwill L, Briscoe D, Dagan M, Yagev R, Yassur Y. Diurnal pressure variations : an analysis of 690 diurnal curves. Br J Ophthalmol 1992; 76: 280-283

2- Liu JHK, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty four hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomaPIOus changes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 1586-1590

3- Kakaday T, Hewitt AW, Voelcker NH, Li JSJ, Craig JE. Advances in telemetric continuous intraocular pressure assessment. B J Ophthalmol 2009; 93: 992-996

4- Leonardi M, Leuenberger P, Bertrand D, Bertsch A, Renaud P. First steps PIOward noninvasive intraocular pressure moniPIOring with a sensing contact lens. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 3113-3117

5- Mansouri K, Shaarawy T. Continuous intraocular pressure moniPIOring with a wireless ocular telemetry sensor: initial clinical experience in patients with open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 2011; 95: 627-629

6- Pajic B, Pajic-Eggspuchler B, Haefliger I. Continuous IOP fluctuation recording in normal tension glaucoma patients. Curr Eye Res 2001; 36: 1129-1138

7- European Glaucoma Prevention Study Group. Miglior S, Pfeiffer N, PIOrri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamson I. PredicPIOr facPIOrs for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. Ophthalmology 2007; 114: 3-9

8- Bengtsson B, Leske C, Hyman L, Heijl A. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology 2007; 114: 205-209

9- Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation: a risk facPIOr for visual field progression at low intraocular pressures in the Advance Glaucoma Intervention Study. Ophthalmology 2008; 115: 1123-1129

Traitement des invasions épithéliales post lasik au laser Yag

Patrick Desprez - Nice

L'invasion épithéliale de l'interface est caractérisée par la présence de cellules épithéliales de la cornée dans l'interface capot cornéen / stroma cornéen après chirurgie réfractive lasik.
Si cette éventualité est rare après découpe primitive de la cornée, la fréquence d'apparition varie selon les publications entre 0,5% et 15% après retraitement avec re soulèvement manuel du flap cornéen.

Le devenir de ces cellules incluses dans l'interface est soit statique : apparaît alors un ilot épithélial caractéristique localisé et non extensif, soit proliférant avec extension en surface et volume créant alors une déformation cornéenne.
Dans cette dernière éventualité, les effets secondaires sont souvent délétères pour la vision : Baisse d'acuité visuelle, astigmatisme évolutif, ainsi que de photophobie voire diplopie monoculaire.

La déhiscence siège de l'inclusion épithéliale correspond à un espace libre où se développent les cellules épithéliales.
Si cet espace est limité avec une adhérence flap / stroma normale, l'ilot épithélial restera isolé et non extensif.
Si l'adhérence est faible, les cellules épithéliales pourront proliférer, d'autant plus s'il existe une continuité avec le rebord du capot cornéen, créant un véritable tunnel par lequel les cellules épithéliales externes de la cornée peuvent migrer librement dans l'interface.
Le traitement conventionnel d'une invasion épithéliale consiste à ré intervenir en re soulevant le capot cornéen, et en lavant les cellules incluses.
On a décrit des variantes de traitement consistant essentiellement en application de solution alcoolique à 30 % destinée à détruire les cellules épithéliales et à faciliter leur élimination lors du lavage.
Certains préconisent d'effectuer une PTK limitée sur le stroma afin d'éradiquer les cellules présentes à ce niveau.
Néanmoins, la visualisation des cellules est difficile et le traitement la plupart du temps insuffisant pour neutraliser l'invasion épithéliale en une fois.
C'est dire que le taux de récidive est élevé et que l'utilisation de sutures au bord du flap cornéen peuvent être parfois nécessaires pour souder le « tunnel d'alimentation » de l'invasion.
Enfin, le seul fait de re soulever le capot peut à lui seul induire de nouvelles inclusions épithéliales, créer des plis ou des problèmes d'adherence secondaires.
Le remède devient alors pire que le mal, raison pour laquelle il est d'usage de ne pas traiter une invasion épithéliale limitée et périphérique sans retentissement visuel.

Une nouvelle option de traitement a été proposée par Jorge Alio et collaborateurs * en 2008.
Le traitement consiste à détruire directement les cellules épithéliales incluses de l'interface in situ au laser Yag sans re soulever le capot cornéen.

Parallèlement, la réaction inflammatoire contrôlée de l'interface contribue à souder les deux feuillets cornéens, permettant également de fermer la fistule périphérique éventuelle qui alimente la prolifération épithéliale.

En pratique la photo disruption directe des cellules épithéliales incluses est réalisée par la juxtaposition de spots centrifuges de 0,6 à 0,9 millijoules au sein de la prolifération.

Il est aisé de focaliser le spot de visée sur la surface cornéenne et de défocaliser les impacts à 125 microns ou plus selon l'épaisseur initiale du flap.

le traitement débute au centre de l'invasion et l'on juxtapose les spots d'une manière contiguë centrifuge.

La puissance efficace est la plus faible permettant d'obtenir une microbulle dans l'interface.

Si une fistule est discernable, il est nécessaire de la traiter selon le même schéma.
Les bulles obtenues lors de la photo disruption mettent en évidence la déhiscence entre le capot et le stroma.

Le traitement post Yag consiste en une lentille thérapeutique en port continu pendant 48 :00 heures associée à un traitement topique AINS / Antibiotique.

L'évolution de l'invasion épithéliale passe ensuite par une phase de précipitation et de fragmentation transitoire prenant parfois un aspect accentué, avant de s'estomper progressivement en 1 à 2 mois avec un aspect cicatriciel sous forme de néphélion.

En cas d'évolution insuffisante il est possible de ré intervenir une deuxième fois sur les cellules épithéliales encore présentes selon le même mode opérationnel.

Mon expérience personnelle concerne 5 cas d'invasion épithéliale traités selon ce procédé.
Toutes sont apparues après un retraitement lasik avec soulèvement manuel du flap.

2 cas ont été couronnés de succès après 1 seule séance de laser Yag.
2 cas ont nécessité 1 séance complémentaire 2 mois + tard
1 cas a été nécessité un lavage secondaire après traitement par laser Yag.
Il est intéressant de noter que dans ce dernier cas, le lavage a été considérablement facilité par le traitement Yag : en effet l'invasion épithéliale « floculée » par le traitement Yag s'est éliminée très facilement au lavage en une seule masse et sans récidive ultérieure.

Au plan visuel, tous les patients traités ont été améliorés au plan des troubles fonctionnels (photophobie en particulier).

2 patients ont gagné 2 lignes d'acuité visuelle de loin.

2 patients ont bénéficié d'une diminution et d'une régularisation de l'astigmatisme qui s'est ensuite stabilisé, avec amélioration de la topographie cornéenne.
Aucun n'a récidivé 6 mois.
Ainsi compte tenu du ratio bénéfice/risque pour le patient, le traitement des invasions épithéliales au laser Yag est devenu en ce qui me concerne le traitement de première intention.
Il s'adresse à toute invasion épithéliale ressentie ou non paracentrale ou en périphérie cornéenne, à réaliser aussi précocement que possible.
Plus le traitement sera réalisé tôt, plus la probabilité de succès augmente en un seul traitement Yag.
La seule contre indication est représentée par l'invasion épithéliale centrale empiétant sur l'aire pupillaire du fait du néphélion cicatriciel post Yag.

En conclusion, il s'agit d'une méthode de traitement efficace, facile à mettre en ouvre, sans risque iatrogène secondaire, très bien acceptée par les patients avec des résultats très encourageants. C'est une alternative à utiliser seule en première intention, ou le cas échéant en complément du traitement conventionnel avant lavage secondaire éventuel si le résultat reste insuffisant. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Illustration d'un cas traité avec succès en première intention



Figure 1 : Aspect avant traitement Yag : invasion épithéliale évolutive paracentrale

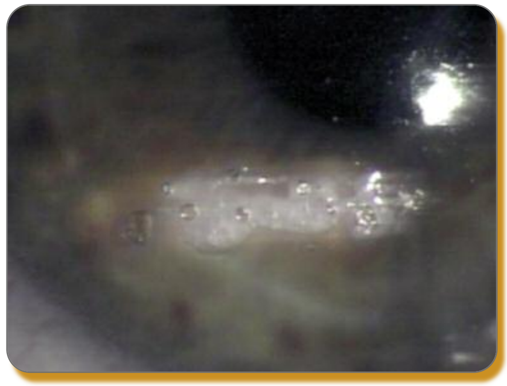


Figure 2 : Aspect post traitement Yag immédiat

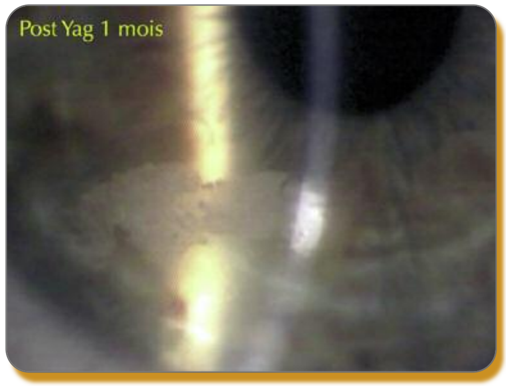


Figure 3 : Aspect post Yag 1 mois

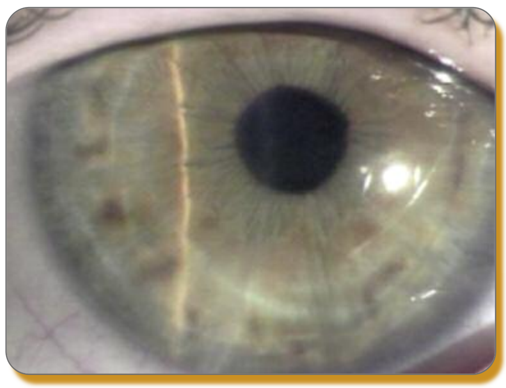


Figure 4 : Aspect final à 3 mois

Les conservateurs : focus sur le polyquaternium-1

Review de Maurizio Rolando, Julie Y Crider & Malik Y Kahook
Expert Opin. Drug Deliv. (2011) 8(11):1425-1438

Résumé par Mélissa Touati-Le Floc'h, Serge Doan - Hôpital Bichat, Fondation A.de Rothschild

Introduction

Les conservateurs utilisés dans les collyres sont primordiaux pour inhiber la croissance de microorganismes contaminant les collyres multidose. Ils doivent aussi être bien tolérés par la surface oculaire. Le but de cet article est de faire une revue des principales données sur le polyquaternium-1(Polyquad® Alcon, PQ-1), et de les comparer en terme d'efficacité antimicrobienne, de mécanisme d'action, de toxicité et de tolérance, au chlorure de benzalkonium (BAK), conservateur le plus communément utilisé.

Ces dernières années, plusieurs types de conservateurs ont été utilisés, chacun ayant un profil d'efficacité anti microbienne et des degrés de toxicité différents. Historiquement les conservateurs ont été classés selon leur effet surfactant ou leurs propriétés oxydantes. La première génération de conservateurs incluait dès les années 40 le BAK, les dérivés mercuriels comme les sels de phénylmercure (nitrate/acétate/borate), et le thiomersal ou thimérosal (THI). Ces derniers ne sont plus utilisés pour des raisons environnementales et du fait de leur toxicité. Le BAK est par contre fortement plébiscité dans l'industrie pharmaceutique pour son large spectre antibactérien, sa facilité d'utilisation et sa compatibilité avec de nombreuses formulations. En 2001, Novack et Evans [1] ont publié un rapport dans lequel 89% des collyres hypotonisants contenaient du BAK comme conservateur principal.

Toutefois les effets délétères des conservateurs apparaissant particulièrement après de longues périodes d'instillations répétées, donc dans des pathologies chroniques telles que l'œil sec ou le glaucome, de nouveaux conservateurs ont été utilisés dans les solutions tout en un des lentilles, les larmes artificielles ou les collyres hypotonisants :

> **Purite**® (Dioxyde de chlore, Allergan) est un complexe oxydatif stabilisé utilisé avec la brimonidine, des larmes artificielles ou des solutions de rinçage pour lentilles.

> **SofZia**® (Alcon) est un conservateur à base de sorbitol, acide borique, propylène glycol et chlorure de zinc utilisé dans la préparation du travoprost aux USA.

> **Le PQ-1** est un polymère polycationique, retrouvé dès les années 80 dans les solutions antiseptiques des lentilles et plus tard dans les larmes artificielles. Plus récemment, il a été inclus dans les formulations de 3 agents hypotonisants : travoprost, travoprost-timolol (hors USA) et brimonidine (aux USA seulement).

Mécanismes d'action

Les mécanismes d'action des effets antibactériens du BAK sont bien connus : c'est un ammonium quaternaire qui, par ses propriétés de surfactant, va détruire les parois cellulaires des bactéries et des champignons. Son activité antibactérienne est optimale à 37°C et à un pH de 6 à 8.

Le PQ-1 est classé comme conservateur polycationique. Sa structure moléculaire est beaucoup plus grosse que le BAK et même s'il peut être classé parmi les ammoniums quaternaires, il lui manque un large domaine hydrophobe : à l'inverse du BAK, le PQ-1 n'agit pas comme un détergent et ne peut donc infiltrer les parois cellulaires. Lors d'expériences avec différents types de bactéries (*Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus*), champignons (*Candida albicans*) ou protozoaires, il cause surtout des lyses cellulaires et des fuites de potassium[2]. SofZia® et Purite® sont tous deux classés comme des conservateurs oxydants. Ils entrainent la mort des cellules par stress oxydatif et ont pour cible les organismes n'ayant pas de catalase ou de cytochrome oxydase, soit la plupart des espèces bactériennes.

Mode d'administration

Le BAK est largement utilisé car chimiquement très compatible avec les différentes classes d'agents pharmacologiques ou de principes actifs utilisés dans les collyres ophtalmologiques, habituellement à une concentration de 0,004 à 0,02%. On pense qu'il augmente la pénétration cornéenne de certains médicaments en désorganisant les jonctions serrées de la couche épithéliale et sa barrière hydrophobe[3]. Cette faculté est aussi une conséquence toxique de son utilisation, en entrainant la perte des cellules épithéliales superficielles. Des études se sont intéressées à la concentration du principe actif au niveau du tissu cible avec adjonction de BAK et aux différentes formulations contenant du BAK. Sur des yeux de lapins, les concentrations de bétaméthasone dans le vitré et la rétine ont été augmentées par le BAK en comparaison avec des yeux témoins ; de même pour la pénétration d'acyclovir ou de timolol [4,5].
Toutefois des études ont aussi montré que des formulations topiques contenant des conservateurs différents du BAK permettaient également une bonne pénétration cornéenne.
Enfin, il a même été retrouvé des résultats de baisse pressionnelle similaire ou l'absence de différence significative, lors d'études avec du timolol, de la brimonidine, du tafluprost ou l'association timolol-dorzolamide, avec du BAK, du Purite® ou sans conservateur.
Le développement de nouveaux conservateurs a donc été promu par ces études qui ont conclu que le BAK n'était pas nécessaire à la bonne pénétration de certains médicaments.
Malgré son utilisation depuis les années 80, rares sont les publications sur le PQ-1. Sa concentration dans les solutions multi fonction pour lentilles, les larmes artificielles ou les hypotonisants est à 0,001%, soit considérablement plus basse que celle du BAK (0,004-0,02%). Le PQ-1 est compatible avec de nombreuses substances (des hypotonisants tels que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ou les prostaglandines, des antibiotiques tels que les sulfamides, les pénicillines ou les céphalosporines, et des agents diagnostiques comme la fluorescéine) à des valeurs de pH allant de 3 à 11, à l'inverse du BAK qui doit être dans une solution de pH 6-8 max.
Mais il faut rappeler que l'efficacité des conservateurs est meilleure pour la plupart des drogues avec un pH supérieur ou égal à 6.
Enfin l'étude de Gandolfi et al.[6] a montré une non infériorité d'efficacité du travoprost conservé avec le PQ-1 comparée avec celle du travoprost conservé avec le BAK. Elle a fait conclure à une efficacité similaire du PQ-1 par rapport au BAK avec une probable diminution des effets secondaires indésirables.

Efficacité des conservateurs

Le large spectre d'activité antimicrobienne du BAK est maintenant bien connu. Le composant a une excellente activité contre les bactéries Gram positive, telles que les Staphylocoques, autant que contre les Gram négative telles que *Pseudomonas aeruginosa*. Le BAK a aussi une efficacité antifungique contre le *Candida albicans* ou *Aspergillus fumigatus*.
L'efficacité du PQ-1 a été elle plusieurs fois démontrée dans des études portant sur les solutions désinfectantes multi-usage pour lentilles de contact.
Une étude a par exemple prouvé leur efficience contre *Fusarium solani, C.albicans, S. marcescens, P. aeruginosa et S.aureus*, même chez des patients peu compliant (pas de frottement de la lentille ou de rinçage).
L'efficacité des solutions pour lentilles contenant du PQ-1 a aussi été évaluée d'un point de vue chronologique. Dans une étude comparative, ces solutions conservaient 100% de leur efficacité anti microbienne après 6h, contrairement à des solutions de PHMB ou Alexidine (biguanide équivalent à la chlorexhidine) où 30 à 60% de leur activité avaient été perdue [7]. Une autre étude a montré que ces solutions à base de PQ-1 avaient une activité antimicrobienne prolongée, permettant une conservation accrue, jusqu'à 7 jours. Cette efficacité durable est particulièrement importante quand on sait que certaines solutions désinfectantes pour lentilles de contact sans PQ-1, ont été incriminées dans le développement de kératites à Fusarium.

Cytotoxicité et tolérance : études pré-cliniques

Des études ont examiné le potentiel des conservateurs à provoquer des irritations ou des allergies. Les ammoniums quaternaires (ex : BAK) ont été le plus communément (8% des cas rapportés sur OVID et PubMed) associés avec des effets toxiques irritants alors que les organomercuriels (ex: thiomersal) et les alcools (ex: chlorobutanol) ont la plus grande association de réponses allergiques (19% des cas rapportés sur OVID et 14% sur PubMed, et 20% sur OVID et 11 % sur PubMed, respectivement). Une étude avec des patchs test cutanés a montré que certains sujets pouvaient avoir une réaction allergique au BAK, toutefois celle-ci reste rare.
L'importance de minimiser les effets toxiques des conservateurs ophtalmologiques a été mise en lumière dans une récente recommandation de l'EMEA (Agence Européenne du Médicament)[8]. Elle recommande que « quand les conservateurs sont requis, ils doivent être au niveau minimum pour avoir une action antiseptique satisfaisante et une justification approfondie du choix du conservateur doit être fournie ». L'EMEA est aussi contre l'usage des conserva-

teurs mercuriels tels que le THI.
En revanche l'EMEA a coupé court à la recommandation générale en faveur des formules sans conservateur. En effet ces produits sont souvent plus chers que les flacons multidoses avec conservateurs, et une unidose pouvant contenir jusqu'à 10 gouttes de collyre, les patients peuvent continuer à utiliser le collyre pendant 48h, ce qui pose le problème d'une contamination microbienne.
Le BAK est connu pour abîmer les cellules de mammifères en se fixant aux protéines membranaires et en affectant leur résistance ionique. Il semble qu'il puisse rester longtemps dans les tissus oculaires. Sa demi-vie d'élimination dans les épithéliums cornéen et conjonctival est d'environ 20h selon Champeau et Edelhauser [9]. Et il pourrait être détecté dans la conjonctive et la cornée jusqu'à 1 semaine après l'instillation d'une goutte de 0,01% de BAK. Ceci endommage probablement beaucoup la surface des yeux multi traités glaucomateux ou des yeux secs, où en plus la concentration du conservateur est augmentée du fait d'une hyper-évaporation lacrymale.
In vitro, des études ont démontré que le BAK pouvait induire une toxicité et une mort cellulaire de façon dose-dépendante.
Une autre façon de prouver les dommages du BAK est de mesurer le pourcentage d'hydratation cornéen : celui-ci est augmenté lorsque la couche épithéliale est atteinte, ce qui conduit à l'apparition d'un œdème cornéen. Diverses concentrations de BAK augmentent significativement cette hydratation. Yee et al. [10] ont montré que la survie de cellules de l'épithélium cornéen humain exposées à du latanoprost à 0,005 % conservé avec du BAK à 0,02% était 10 fois moindre que celle de cellules exposées à du travoprost à 0,004% conservé avec du SofZia.
D'autres études menées sur des yeux de lapin démontrent qu'après 1 mois de traitement, les collyres hypotonisants les plus concentrés en BAK induisent des dommages cornéens et des infiltrations cellulaires conjonctivales plus importants que des collyres conservés avec un complexe oxychloré stabilisé ou avec des concentrations très faibles de BAK.
Les études comparatives ont montré une meilleure tolérance des produits conservés avec du PQ-1 que ceux contenant du BAK. A l'inverse du BAK, la molécule de PQ-1 est considérée comme trop grosse pour rentrer dans les cellules de mammifères. Alors que le PQ-1 (0,001%) ne cause aucun effet discernable sur l'activité mitotique ou la cinétique cellulaire dans l'épithélium cornéen humain, le BAK (0,01%) entraine une rétraction cellulaire immédiate et un arrêt des mitoses dans les 2h.
Labbe et al. ont conduit une étude *in vivo* sur des yeux de rats en utilisant du BAK et du PQ-1 à des concentrations plusieurs fois plus importantes que dans le commerce (0,1 et 0,5%) [11]. L'examen à la lampe à fente, les tests à la fluorescéine, les empreintes cellulaires, et la microscopie confocale *in vivo* ont montré que le BAK altérait considérablement la surface oculaire. Le PQ-1 n'était lui pas statistiquement significativement différent du groupe témoin pour la production lacrymale, l'évaluation à la lampe à fente et avec la fluorescéine, et les tests histologiques.
Des études de suivi au long cours retrouvent une meilleure viabilité après une dessiccation expérimentalement induite avec des larmes artificielles conservées avec du PQ-1 qu'avec du BAK ou du Purite.
L'étude d'Ammar et al. a mesuré les effets secondaires des différents conservateurs et hypotonisant sur des cultures de cellules humaines cornéenne et conjonctivale [12]. Ont été testés le tafluprost à 0,0015% avec du BAK à 0,010% (Taflotan®), le travoprost à 0,004% avec du BAK à 0,015% (Travatan®), le travoprost à 0,004% avec du PQ-1 à 0,001% (Travatan®), le travoprost à 0,004% avec du SofZia (Travatan Z®) et le latanoprost à 0,005% avec du BAK à 0,020% (Xalatan®). Les cellules exposées au BAK pendant 25mn ont montré une réduction de viabilité concentration dépendante. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative dans la viabilité des cellules cornéennes entre le travoprost avec du SofZia et le travoprost avec du PQ-1 ; par contre, celle des cellules exposées aux prostaglandines conservées avec du BAK a été plus basse. Des données similaires ont été observées sur les cellules conjonctivales.
Brignole-Baudouin et al. ont conduit une série d'essais *in vitro* et *in vivo* qui étudiait les profils toxicologiques de plusieurs conservateurs [13, 14]. Avec le BAK, ils ont retrouvé des dommages au niveau des cellules épithéliales, une infiltration inflammatoire des cellules, une diminution des cellules à mucus, une hyperhémie conjonctivale, un chémosis et une augmentation des scores de toxicité sur la surface oculaire. Alors qu'avec le PQ-1 aucun dommage cellulaire, ni aucune irritation oculaire, n'ont été mis en évidence.
In vivo chez le lapin, d'autres études ont trouvé une bien meilleure tolérance du travoprost-timolol conservé avec du PQ-1 à 0,001% que n'importe quelle autre prostaglandine conservée avec du BAK.

Tolérance et sécurité : études cliniques

Les conservateurs alternatifs ont montré leur efficacité et leur bonne tolérance dans de nombreuses études comme vu plus haut. Henry et al.ont montré dans leur étude clinique que les scores OSDI (Ocular Surface Disease Index) de patients ayant échangé leur prostaglandine conservée avec du BAK contre une prostaglandine sans, était réduit d'au moins un niveau [15].
Dans les solutions pour lentilles, plusieurs études ont montré que la conservation par du PQ-1 était mieux

tolérée que le PHMB, tout en étant très efficace.

Dans les études sur la sécheresse oculaire, pathologie où la surface oculaire est pourtant très altérée, les patients utilisant les larmes artificielles conservées avec du PQ-1 ont rapporté une sensation de sécheresse et de corps étranger moins importante en comparaison avec le collyre du groupe contrôle. L'étude du marquage à la fluorescéine a aussi retrouvé une diminution significative de la kératite ponctuée superficielle après 1 mois de traitement en comparaison avec d'autres larmes artificielles.

Enfin, chez les patients glaucomateux, la surface oculaire est souvent très éprouvée par les traitements au long cours contenant du BAK. Or les effets du BAK seraient cumulatifs et de plus en plus importants à mesure que la concentration ou la fréquence des instillations augmentent. 40 à 60% selon les études des patients traités par hypotonisants souffrent de symptômes de sècheresse oculaire. Sur plus de 4000 patients traités pour glaucome Pisella et al. en retrouvent 84% traités par des hypotonisants conservés, la plupart du temps avec du BAK[16]. Or les symptômes d'inconfort oculaire, qui peuvent diminuer l'adhésion à un traitement au long cours, ont été plus fréquemment retrouvés chez les patients utilisant des collyres avec conservateurs.

Conclusion

Une large variété de conservateurs est utilisée en ophtalmologie et le BAK reste le plus fréquent. C'est un ammonium quaternaire avec des propriétés de surfactant qui a une très bonne activité antimicrobienne mais qui est aussi responsable d'une importante toxicité cellulaire, *in vitro* comme *in vivo*. Dans le but d'alléger ces effets secondaires indésirables, de nouveaux conservateurs ont vu le jour (PQ-1, Purite, SofZia). Le PQ-1 est un conservateur polycationique qui à l'inverse du BAK n'a pas de propriétés détergentes, et est donc beaucoup moins toxique. Il est conforme aux recommandations européennes et US de pharmacopée et peut donc être envisagé comme une alternative au BAK pour la conservation des collyres. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Ce qu'il faut retenir

- Le Chlorure de Benzalkonium (BAK) est un ammonium quaternaire communément utilisé dans les collyres comme conservateur
- Il a un large spectre antibactérien et fungique par sa propriété de détergent qui dissout les membranes cellulaires,
- propriété qui lui confère également une toxicité sur la surface oculaire plus importante que les nouveaux conservateurs.
- Une instillation chronique de collyres topiques dans des pathologies telles que l'œil sec ou le glaucome exacerbe les effets délétères du BAK sur la surface oculaire.
- Le polyquaternium-1(PQ-1, Polyquad), conservateur polycationique, a été développé comme alternative au BAK dans le but d'augmenter la tolérance des collyres ophtalmologiques.
- Le PQ-1 agit en détruisant les membranes cellulaires des bactéries, causant une fuite de leur contenu cytoplasmique. On pense que du fait de son large poids moléculaire il ne peut pénétrer les cellules des mammifères.
- Des études pré-cliniques ont montré que, comparé au BAK, le PQ-1 avait une excellente efficacité antimicrobienne tout en ayant une faible toxicité
- Le PQ-1 est compatible avec une large variété de principes actifs parmi plusieurs classes thérapeutiques (solutions de rinçage pour lentilles, larmes artificielles, antibitotiques et hypotonisants).

RÉFÉRENCES

1. *Novack GD, Evans R. Commercially available ocular hypotensive products: preservative concentration, stability, storage, and in-life utilization. J Glaucoma 2001;10:483-6*
2. *Codling CE, Maillard JY, Russell AD. Aspects of the antimicrobial mechanisms of action of a polyquaternium and anamidoamine. J Antimicrob Chemother2003;51:1153-8*
3. *Baudouin C, Labbe A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res2010;29:312-34*
4. *Okabe K, Kimura H, Okabe J, et al.Effect of benzalkonium chloride on transscleral drug delivery. Invest Ophthalmol Vis Sci2005;46:703-8*
5. *Majumdar S, Hippalgaonkar K, Repka MA. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. Int J Pharm 2008;348:175-8*
6. *Gandolfi S, Paredes T, Goldberg I, et al. Comparison of a travoprost BAK-free formulation preserved with polyquaternium-1 with BAK-preserved travoprost in ocular hypertension or open-angle glaucoma. Eur J Ophthalmol;2011. doi 10.5301/ejo.5000001*
7. *Rosenthal RA, Dassanayake NL, Schlitzer RL, et al. Biocide uptake in contact lenses and loss of fungicidal activity during storage of contact lenses. Eye Contact Lens 2006;32:262-6*
8. *EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. EMEA/622721/2009.London, UK*
9. *Champeau E, Edelhauser H. Effect of ophthalmic preservatives on the ocular surface: conjunctival and corneal uptake and distribution of benzal- konium chloride and chlorhexidine digluconate. In: Holly F, Lamberts D, Mac Keen D. editors. The preocular tear film in health, disease, and contact lens wear. Lubbock, TX: 1998. p. 292-302*
10. *Yee RW, Norcom EG, Zhao XC. Comparison of the relative toxicity of travoprost 0.004% without benzalkonium chloride and latanoprost 0.005% in an immortalized human cornea epithelial cell culture system.Adv Ther 2006;23:511-19*
11. *Labbe A, Pauly A, Liang H, et al. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. J Ocul Pharmacol Ther 2006;22:267-78*
12. *Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY.Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. Adv Ther 2010;27:837-45*
13. *Brignole-Baudouin F, Riancho L, Liang H, Baudouin C. Comparative toxicology study of travoprost BAK-free, travoprost BAK-preserved, and latanoprost BAK-preserved ophthalmic solutions: an in vitro study on human conjunctival epithelial cells Curr Eye Res In press*
14. *Liang H, Brignole-Baudouin F, Riancho L, Baudouin C. Minimal ocular surface toxicity associated with travoprost BAK-free versus travoprost and latanoprost BAK-preserved ophthalmic solutions in vivo. Ophthal Res Submitted*
15. *Henry JC, Peace JH, Stewart JA, Stewart WC. Efficacy, safety, and improved tolerability of travoprost BAK-free ophthalmic solution compared with prior prostaglandin therapy.Clin Ophthalmol 2008;2:613-21*
16. *Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. Br J Ophthalmol 2002;86:418-23*

Nidek élargit sa gamme de produits dédiés à la chirurgie réfractive de la cataracte

l'AL-Scan est le premier biomètre qui permet l'obtention, en une seule séquence rapide, de toutes les données nécessaires au calcul d'implant intra oculaire. La longueur axiale, la kératométrie mais aussi la pachymétrie, la pupillométrie et la mesure de blanc à blanc sont acquises de façon fluide et continue, pour que l'utilisateur et le patient soient dans des conditions de confort optimales.
Sa conception unique permet également d'intégrer, si besoin, une sonde ultrasonique mode A avec contact, pour que la prise de mesure soit possible dans 100% des cas et dans un minimum d'espace.

Le microscope CEM-530 présente de nombreux points de fixation en complément de la fixation centrale, afin d'obtenir des images correspondant aux zones péricentrales et périphériques, permettant ainsi d'obtenir une observation large et globale de l'endothélium cornéen.

Ces deux instruments permettent l'acquisition de mesures précises tout en bénéficiant du savoir-faire NIDEK et sont dotés du système de poursuite en trois dimensions et du déclenchement automatique. Venez les découvrir à la SFO.

D'après un communiqué de presse de la société NIDEK

2 nouveautés à découvrir à la SFO chez HAAG-STREIT



OCT-SLO CANON HS-100 « entièrement automatique »
L'objectif de ce nouvel OCT sur le marché est de créer un nouveau standard de qualité et d'efficacité afin de permettre aux opérateurs de gagner du temps sans compromis sur la finesse de l'examen.
Les caractéristiques affichées devraient satisfaire les plus grandes exigences.
Une définition de 3 microns avec possibilité étendue de moyennage, 70000 Ascan/s, reconnaissance de 10 couches de la rétine, Auto-alignement, auto-tracking, auto-focus et auto-scan. La prévisualisation SLO, la possibilité de mémoire des examens et de tracking rendent le suivi encore plus facile.
La partie logicielle est très complète avec la possibilité d'importation des images du rétinographe et recalage des coupes OCT.
L'appareil sera présenté lors de la SFO sur le stand Haag-Streit France (distributeur historique de Canon).

Auto-réfractomètre RKF2
Canon lancera également lors de la SFO son nouveau réfracto-kératomètre entièrement automatique de dernière génération. Dans l'esprit actuel, cet appareil est conçu afin de répondre aux exigences de fiabilité et de rapidité dans les prises de mesure.
Le design moderne et compact marque la nouvelle orientation de Canon et son ambition sur le marché de l'ophtalmologie.

D'après un communiqué de presse de la société HAAG-STREIT



Préservision 3 ... le complément alimentaire le plus dosé en oméga 3, mutriment essentiel pour la rétine

La rétine est le tissu le plus riche de l'organisme en acides gras, constituants essentiels des membranes cellulaires. Ils ont donc un véritable rôle structurel, fonctionnel et protecteur vis-à-vis de la rétine. Un déficit Oméga-3 et Oméga-6 peut altérer la vision. Si l'alimentation actuelle couvre largement les besoins en Oméga-6, elle est relativement pauvre en Oméga-3. Il faut donc en apporter par une autre source comme les compléments alimentaires.
C'est pourquoi, **Préservision 3** de BAUSCH+LOMB a augmenté son dosage en oméga 3 pour le passer à 600 mg.

La posologie est simple : 2 capsules par jour.

D'après un communiqué de presse de BAUSCH+LOMB